

Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Nuklearchemie (INM-5)

Untersuchungen zur Produktion und Anwendung von trägerarmem Radioselen für Markierungssynthesen

Tobias Wels

Untersuchungen zur Produktion und Anwendung von trägerarmem Radioselen für Markierungssynthesen

Tobias Wels

Berichte des Forschungszentrums Jülich; 4386
ISSN 0944-2952
Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Nuklearchemie (INM-5)
Jül-4386

D 38 (Diss., Köln, Univ., 2015)

Vollständig frei verfügbar über das Publikationsportal des Forschungszentrums Jülich (JuSER)
unter www.fz-juelich.de/zb/openaccess

Forschungszentrum Jülich GmbH
Zentralbibliothek, Verlag
52425 Jülich
Tel.: +49 2461 61-5220
Fax: +49 2461 61-6103
E-Mail: zb-publikation@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/zb

Kurzzusammenfassung

Das für die PET gut geeignete Radionuklid ^{73}Se ($T_{1/2} = 7,15 \text{ h}$, $I_{\beta^+} = 65 \%$, $E_{\beta^+} = 1,3 \text{ MeV}$) ist als höheres Homolog des Schwefels vor allem für analoge Markierungen von Schwefelverbindungen, aber auch für authentische Markierungen von Selen-haltigen Pharmaka, wie z.B Ebselen, für *in vivo* Untersuchungen von großem Interesse.

Die zur Produktion von ^{73}Se bisher bekannten Wirkungsquerschnitte der Protonen-induzierten Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ sowie der zum isotypen Nebenprodukt führenden Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ wurden zur Verbesserung der Datenlage untersucht. Für die Bildung von ^{75}Se mit $E_p = 41 \rightarrow 25,5 \text{ MeV}$ wurden Wirkungsquerschnitte von $17 \pm 0,2$ bis $31 \pm 1,9 \text{ mbarn}$ bestimmt, was im Gegensatz zu bisherigen Annahmen auf eine niedrigere isotope Verunreinigung in der ^{73}Se -Produktion hinweist. Das Maximum der Wirkungsquerschnitte von $285 \pm 15 \text{ mbarn}$ zur ^{73}Se Bildung über die $^{75}\text{As}(p,3n)$ -Reaktion wurde bei $35,0 \pm 0,2 \text{ MeV}$ bestimmt. Die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ wurden erstmals oberhalb von 30 MeV ermittelt. Diese betragen zwischen 131 ± 14 und $263 \pm 15 \text{ mbarn}$, was eine erste Abschätzung für die Bildung des Radionuklids im Energiebereich von $E_p = 40 \rightarrow 30 \text{ MeV}$ erlaubt.

Zur Isolierung von ungeträgertem Radioselen aus einem Protonen-bestrahlten Cu_3As -Target wurde eine ionenchromatographische Methode unter Verwendung des längerlebigen ^{75}Se ($T_{1/2} = 119,7 \text{ d}$, 100% EC) durch Bestimmung von Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren optimiert. Dabei wurde n.c.a. Radioselen mit einer radiochemischen Ausbeute von $91 \pm 2 \%$ abgetrennt. Für die Speziation des n.c.a. Radioselens wurde eine ionenchromatographische Methode entwickelt, mit der gezeigt werden konnte, dass das abgetrennte Produkt als reines Selenit vorliegt.

Durch eine Reduktion des n.c.a. Radioselens mit Hydrazin zu Se^0 für die anschließende Überführung in eine benzolische Lösung wurde eine Abhängigkeit des Extraktionsverhaltens vom gewählten Reduktionsmittel untersucht, wobei die Bildung eines extraktionsfähigen, schwefelhaltigen Zwischenprodukts ausschlaggebend zu sein scheint. Zur Überführung des reduzierten Radioselens in Benzol mit einer radiochemischen Ausbeute von ca. 92% für die weitere Markierungssynthese war eine Extraktionszeit von 6 h notwendig. Anhand der n.c.a. Synthese von $[^{75}\text{Se}]\text{Ebselen}$, bei der eine radiochemische Ausbeute von 18 bis 29% erhalten wurde, konnte die Eignung der derart erhaltenen benzolischen Radioselen-Lösung für n.c.a. Radiosynthesen gezeigt werden.

Abstract

The positron emitter ^{73}Se ($T_{1/2} = 7.15$ h, $I_{\beta^+} = 65$ %, $E_{\beta^+} = 1.3$ MeV) is a suitable radionuclide for PET studies. As a higher homolog to sulphur it is very interesting for analog labelling of sulphur-compounds and also for authentic labelling of drugs like Ebselen for *in vivo* use.

The reaction cross sections for the production of ^{73}Se and its isotopic by-product ^{75}Se by the $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ and $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ nuclear reactions were remeasured and extended to strengthen the available data. The reaction cross sections of the ^{75}Se formation at $E_p = 41 \rightarrow 25.5$ MeV was determined and amounted from 17 ± 0.2 to 31 ± 1.9 mbarn, leading to a lower isotopic impurity than so far assumed. The maximum cross section of 285 ± 15 mbarn for ^{73}Se production by the $^{75}\text{As}(p,3n)$ -reaction was found at 35 ± 0.2 MeV. The cross section data of the $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ nuclear reaction in the energy range above $E_p = 30$ MeV was investigated for the first time and amounted from 131 ± 14 to 263 ± 15 mbarn. This allows a first estimation for the formation of ^{74}As in the energy range of $40 \rightarrow 30$ MeV.

In order to isolate n.c.a. radioselenium from the proton-irradiated Cu_3As -target, a ionchromatographic method was optimized by determination of mass distribution coefficients and separation factors, using the longer lived ^{75}Se ($T_{1/2} = 119.7$ d, 100 % EC). By this procedure a radiochemical yield of 91 ± 2 % of n.c.a. radioselenium was achieved. For the speciation of the n.c.a. radioselenium a ionchromatographic method was developed, which showed that the final product was obtained in form of pure selenite.

For further labelling with n.c.a. radioselenium, the reduction of the selenium species to Se^0 was realized by using hydrazine to investigate the dependence between the reducing agent and the extraction behavior of the n.c.a. radioselenium. Hereby, the formation of an extractable sulfur-containing intermediate appears to be essential. For the transfer of n.c.a. ^{75}Se into benzene with a radiochemical yield of ca. 92 %, however, a 6 h extraction was necessary. With the example of the synthesis of n.c.a. [^{75}Se]Ebselen, leading to a total radiochemical yield of 18 to 29 %, the suitability of the benzolic radioselenium solution for radiosynthesis, obtained by the way described, could be demonstrated.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Historische Aspekte der Nuklearchemie.....	1
1.2 Radiotracer Methodik.....	2
1.3 Prinzip der SPECT und PET Methode.....	3
1.3.1 Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT).....	3
1.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	5
1.4 Prinzip des Zyklotrons.....	9
1.5 Radionuklidproduktion am Zyklotron für die PET.....	12
1.6 Radioselen in der Nuklearchemie.....	14
1.6.1 Produktion von ^{73}Se am Zyklotron.....	15
1.7 Bestimmung von Kernreaktionsdaten zur Radionuklidproduktion.....	18
1.8 Ionenchromatographie.....	20
1.8.1 Ionenchromatographische Harze.....	22
1.8.2 Speziation durch Ionenchromatographie.....	23
1.8.3 Charakteristiken ionenchromatographischer Trennverfahren.....	23
2 Ziele der Arbeit.....	26
3 Experimenteller Teil.....	28
3.1 Verwendete Chemikalien.....	28
3.2 Messung von Radioaktivität.....	29
3.2.1 Detektorkalibrierung.....	30
3.2.2 Unsicherheit der Effizienz der HPGe Detektoren.....	32
3.2.3 Bestimmung der Radioaktivität mittels γ -Spektrometrie.....	32
3.2.4 Unsicherheiten der Aktivitätsbestimmung.....	34
3.3 Bestrahlungsexperimente.....	35
3.3.1 Bestrahlungen am Baby-Cyclotron BC1710.....	35
3.3.2 Bestrahlungen am Isochron-Zyklotron JULIC.....	36
3.4 Bestimmung von Reaktionswirkungsquerschnitten.....	38
3.4.1 Energie und Flussbestimmung.....	38
3.4.2 Präparation von dünnen ^{75}As Targets.....	39
3.4.3 Unsicherheiten bei der Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte.....	40

3.5 Produktionsbestrahlungen von $^{75,73}\text{Se}$	41
3.5.1 Darstellung der Cu_3As -Legierung und Präparation des Targetmaterials.....	41
3.5.2 Präparation und Bestrahlung von Cu_3As zur Produktion von ^{75}Se	42
3.5.3 Präparation und Bestrahlung von Cu_3As -Targets zur Produktion von ^{73}Se	43
3.6 Ionenchromatographische Isolierung von Radioselen aus Cu_3As -Targets.....	44
3.6.1 Verwendete ionenchromatographische Harze.....	44
3.6.2 K_D -Wertbestimmung des Systems n.c.a Se/As an DOWEX 1x8 mit HNO_3	45
3.6.3 Targetaufarbeitung.....	46
3.6.4 Charakterisierung der Trennsäulen.....	47
3.6.5 Isolierung von n.c.a. Radioselen.....	47
3.6.6 Dünnschicht-Chromatographische Untersuchung von H_2SeO_4 und Ph-HSO_3	48
3.6.7 Unsicherheiten der ionenchromatographischen Abtrennung.....	48
3.7 Ionenchromatographische Untersuchungen von Radioselen und Arsen.....	49
3.7.1 Methodenentwicklung zur Speziation von Selenit, Selenat und Arsenat.....	49
3.7.2 Kalibrierung des Ionenchromatographen.....	50
3.7.3 Bestimmung von Selen- und Arsenspezies mittels Ionenchromatographie.....	51
3.8 Synthese von Ebselen.....	51
3.8.1 Kupfer-katalysierte Eintopfsynthese des Ebselens.....	52
3.8.2 Untersuchungen der benzolischen n.c.a. Radioselen Lösung.....	53
3.8.3 HPLC Analytik.....	53
4 Ergebnisse und Diskussion.....	54
4.1 Eingangsenergie- und Flussbestimmung in den Bestrahlungsexperimenten.....	54
4.2 Bestimmung der Wirkungsquerschnitte Protonen-induzierter Kernreaktionen an Arsen.....	57
4.2.1 Verwendete Arsentargets zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte	57
4.2.2 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion.....	58
4.2.3 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ Kernreaktion.....	61
4.2.4 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Kernreaktion.....	63
4.3 Aufarbeitung bestrahlter Cu_3As -Targets und Isolierung von n.c.a. Radioselen.....	65
4.3.1 Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren	65
4.3.2 Isolierung von n.c.a. Radioselen.....	69
4.4 Untersuchung der Spezies von n.c.a. Radioselen und Arsen nach der Separation.....	74

4.5 Untersuchungen zur Kupfer-katalysierten Ebselen Synthese.....	78
4.5.1 Untersuchungen der Ausgangsspezies für eine Radioselenmarkierung.....	79
4.5.2 Vergleich der trägerarmen mit der makroskopischen Ebselensynthese.....	80
4.5.3 Radiosynthese von Ebselen mit ^{75}Se	82
5 Zusammenfassung.....	84
6 Literaturverzeichnis.....	87

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Bq	Becquerel [s ⁻¹]
d	Tag
EC	Elektronen-Einfang (<u>E</u> lectron <u>C</u> apture)
EOB	Bestrahlungsende (<u>E</u> nd <u>o</u> f <u>B</u> ombardement)
eV	Elektronenvolt
FWHM	Halbwertsbreite (<u>F</u> ull <u>W</u> idth at <u>H</u> alf <u>M</u> aximum)
h	Stunde
HPGe-Detektor	Reinstgermanium-Detektor (<u>H</u> igh <u>P</u> urity <u>G</u> ermanium-Detector)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<u>H</u> igh <u>P</u> erformance <u>L</u> iquid <u>C</u> hromatography)
HWZ, T _{1/2}	Halbwertszeit
IC	Ionenchromatographie
kBq	Kilobecquerel
keV	Kiloelektronenvolt
MBq	Megabecquerel
MeV	Megaelektronenvolt
min	Minute
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
p. a.	<i>pro analysi</i> , Reinheitsgrad für chem. Analysen geeignet
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RHPLC	Radioaktive-HPLC
RP-HPLC	Umkehrphasen-HPLC
SPECT	Einzelphotonenemissions-Computertomographie

1 Einleitung

Die Untersuchung von Radionukliden für medizinische Zwecke ist ein Bereich der Nuklearchemie, der eng mit den Entwicklungen der Forschungs- und klinischen Anwendungen in der Nuklearmedizin verknüpft ist. Daher ist es wichtig sich zu vergegenwärtigen, wie sich die Nuklearchemie entwickelte, welche Anforderungen in der heutigen Zeit an diese gestellt werden und welchen Nutzen moderne Methoden der Analytik für die Erfassung nuklearer Daten bereitstellen können.

1.1 Historische Aspekte der Nuklearchemie

Die Eigenschaft von Atomkernen sich spontan aus einem energiereichen Zustand in einen energetisch niedrigeren Zustand durch Aussendung ionisierender Strahlung umzuwandeln, ist als Radioaktivität bekannt. Ihre Entdeckung im Jahre 1896 durch H. Becquerel war jedoch eher dem Zufall geschuldet, als er feststellte, dass uranhaltiges Gestein Photoplatten auch in Abwesenheit von sichtbarem Licht schwärzte [1]. Es folgten Untersuchungen zu diesem Phänomen, welches zunächst als eine Art der Röntgenstrahlung oder Phosphoreszenz begriffen wurde [2]. Eine systematische Untersuchung verschiedener Gesteine, Vergleiche der unterschiedlichen „Aktivitäten“ und die Suche nach dem Ursprung dieses Effektes erfolgten durch Marie und Pierre Curie [3]. Der Begriff „Radioaktivität“ wurde dabei von Marie Curie erstmalig 1898 verwendet [4]. Das bis dahin nicht verstandene Phänomen wurde vor allem in Uran- und Thoriumgesteinen beobachtet, und deren Radioaktivität wurde mittels Elektroskope relativ miteinander verglichen. Die Untersuchungen legten den Grundstein für die nachfolgende Entdeckung des Poloniums und des Radiums [4] und lösten dadurch größeres Interesse am Phänomen der Radioaktivität und dem Bereich der Radiochemie aus. Die ionisierende Wirkung der Strahlung war die grundlegende Eigenschaft, die zu ihrer Detektion genutzt wurde. Bald darauf wurde von E. Rutherford und F. Soddy das Auftreten verschiedener Arten der Radioaktivität untersucht. Sie entdeckten, dass ihr Ursprung in der Art der Veränderung des Atoms liegt [5]. Die unterschiedlichen Wege des Zerfalls wurden in α -, β - und γ -Zerfall unterteilt, wobei diese Zuordnung anhand der Durchdringungsfähigkeit der emittierten Strahlung vorgenommen wurde.

Die Idee, dass Atome gleicher Ladung aber verschiedener Massen existieren, wurde von

E. Rutherford und F. Soddy bereits 1905 geäußert, aber der experimentelle Nachweis war nicht einfach [6]. Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnte F. W. Aston dann 1919 verschiedene Isotope zuverlässig voneinander trennen [7] und so die Isotopie eindeutig auch bei nicht radioaktiven Elementen zeigen. Im gleichen Jahr wurde auch von Rutherford die erste künstliche Kernumwandlung durch Beschuss von Stickstoff mit α -Teilchen, welche von einer Po-232 Quelle stammten und die Kernreaktion $^{14}\text{N}(\alpha, p)^{17}\text{O}$ induzierten, über die emittierten Protonen in der Nebelkammer nachgewiesen [8]. Die Entdeckung des Neutrons durch J. Chadwick 1932 [9] ermöglichte es im Folgenden erste verbesserte Kernmodelle zu entwickeln. Nach der Entdeckung der Kernspaltung 1939 durch O. Hahn und F. Straßmann sowie L. Meitner [10] und der Erzeugung künstlicher Nuklide an Kernreaktoren und Teilchenbeschleunigern wurde es aufgrund der Entwicklung der Quantenphysik möglich, neue realistischere Modelle aufzustellen [8]. Somit wurde das alte Bild des Atomkerns als eine feste Kugel, die unteilbar sei, hinfällig.

1.2 Radiotracer Methodik

Bereits 1913 wurde ein weiteres Feld der Radiochemie geboren: Das der Radioindikatormethode, auch Radiotracer-Methode genannt, aus welchem später auch die Nuklearmedizin entstand. Die Definition des Radioindikators geht auf Friedrich A. Paneth und Georg de Hevesy zurück, welche als erste die Idee umsetzten, eine radioaktive Substanz als Indikator für die Bestimmung von schwer löslichen Salzen zu verwenden [11]. Basis dieses Prinzips ist, dass Radiotracer sich exakt so verhalten wie die gleiche, nicht radioaktive Substanz. Dabei half die leichte Detektierbarkeit der ionisierenden Strahlung, um die vergleichsweise geringen eingesetzten Stoffmengen der inaktiven Substanz sehr exakt zu bestimmen. Hierzu setzten Hevesy und Paneth zunächst radioaktive Bleisotope, anfänglich noch als Radium D bezeichnet, zur Bestimmung der Löslichkeit von Bleisulfat und Bleichromat in Wasser ein [11].

Später erfolgte die Ausweitung des Prinzips durch Hevesy auf weitere Radionuklide und insbesondere Biosysteme [12]. Dies ermöglichte es, mit Radioblei und künstlich erzeugtem radioaktiven Phosphor (^{32}P), physiologische Studien *in vivo*, zunächst an Pflanzen und dann auch in Nagetieren, durchzuführen [13]. Daher wird Georg de Hevesy auch als Vater der Nuklearmedizin bezeichnet.

Die weitere Entwicklung der Tracer-Methode wies vor allem durch die Verwendung von

authentisch markierten Verbindungen große Vorteile auf, da so biologische Prozesse beobachtet werden konnten, ohne das System durch Einbringen fremder Substanzen zu beeinflussen. Eine authentische Markierung liegt vor, wenn ein Atom einer Substanz durch ein radioaktives Isotop dieses Atoms ausgetauscht wird. Bei nicht-isotopem Austausch spricht man von einer analogen Markierung. Mit zunehmender Verfügbarkeit der Radionuklide durch Teilchenbeschleuniger und Kernreaktoren sowie besseren Detektionsmöglichkeiten der emittierten Strahlung etablierte sich das Tracerprinzip als wichtige Untersuchungsmethode auch in der Medizin [14].

1.3 Prinzip der SPECT und PET Methode

Auf Grundlage des γ - und des β^+ -Zerfalls radioaktiver Nuklide wurden in der Nuklearmedizin zunächst die planare Szintigraphie mit so genannten γ -Kameras und später die Single Photon Emission Computer Tomographie (SPECT) und die Positron Emission Tomographie (PET) als tomographische 3D-bildgebende Verfahren entwickelt. Diese funktionellen Verfahren wurden 1963 (SPECT) und 1975 (PET) in die medizinische Forschung eingeführt [14] und stellen heute die wichtigsten nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden zur klinischen Diagnose dar. Im Folgenden werden diese beiden Tomographieverfahren kurz vorgestellt.

1.3.1 Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Die SPECT beruht auf der Detektion von γ -Strahlung, welche durch lokale Anreicherungen eines Radiotracers im Körper eine Aktivitätsverteilung beobachtbar macht. Dazu werden γ -Kameras ober- und unterhalb des Patienten positioniert und im Kreis um diesen geführt. Ebenso werden neuere Systeme mit Dreieckanordnung verwendet, die eine bessere Zeitauflösung bieten. Damit der Herkunftsort des γ -Quants bestimmbar bleibt, werden Kollimatoren eingesetzt, wodurch nur γ -Quanten unter einem definierten Winkel auf die Detektoren treffen. Hierdurch kann die gemessene Radioaktivität einem bestimmten Punkt in entsprechenden Schichtaufnahmen zugeordnet werden. Eine schematische Darstellung des SPECT Aufbaus ist in Abbildung 1 gezeigt.

Eine Quantifizierung der gemessenen Aktivität ist hierbei schwierig, da die detektierten γ -

Quanten keinen Rückschluss auf deren zurückgelegte Wegstrecke zulassen und keine Information über die Tiefe des Zerfalls im Gewebe enthält. Hinzu kommen verschiedene Streu- und Absorptionseffekte, beispielsweise durch unterschiedliche Gewebedichten und Ausrichtung der Kollimatoren, wodurch ein Teil der γ -Strahlung nicht gemessen werden kann. Daher können in der Regel nur relative Angaben der Aktivitätskonzentrationen in bestimmten Arealen angegeben werden. Eine bedingte Quantifizierung mittels SPECT ist nur dann möglich, wenn diese Streu- und Absorptionseffekte durch gute Modellierung und entsprechende Modellrechnungen abgeschätzt und korrigiert werden können.

Dennoch ist diese Untersuchungsmethode weit verbreitet, da das am meisten eingesetzte SPECT Nuklid ^{99m}Tc einfach und kostengünstig über Generatorsysteme erhältlich ist. Darüber hinaus ist für manche diagnostischen Fragestellungen eine Quantifizierung der Radioaktivität eher sekundär.

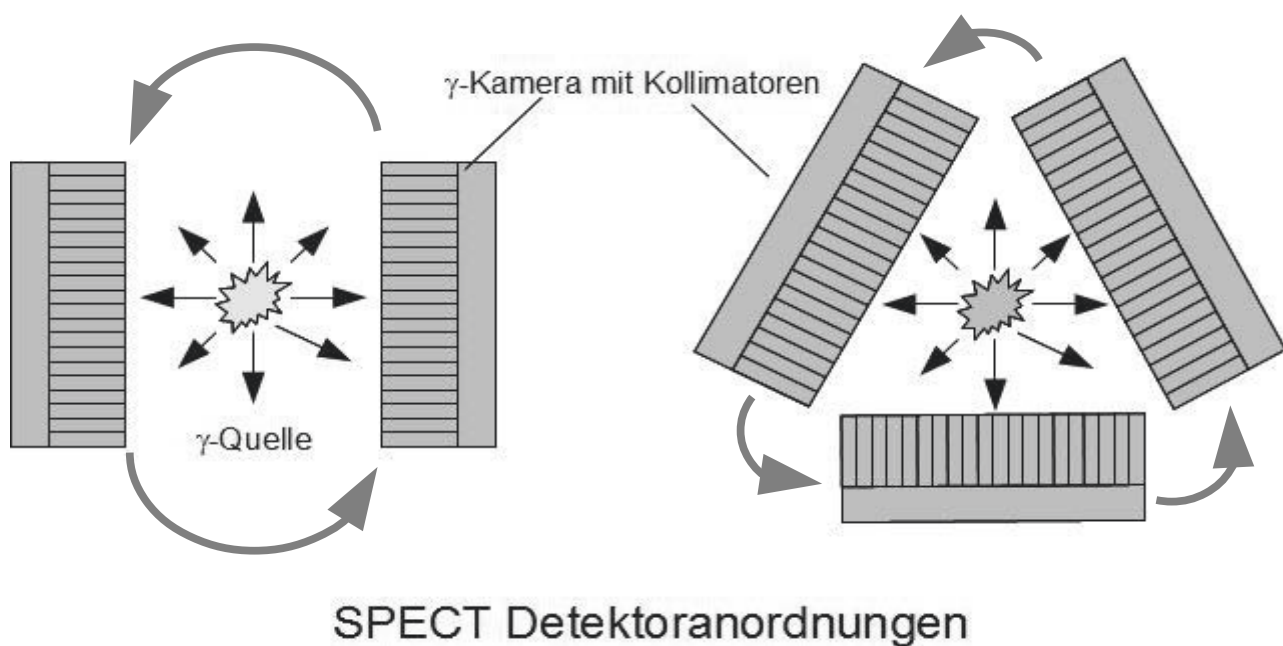


Abbildung 1: Detektoranordnung bei SPECT mit zwei bzw. drei γ -Kameras.

^{99m}Tc wird aus einem Generatorsystem durch die Kernumwandlung von ^{99}Mo über einen β^- -Zerfall zu ^{99m}Tc erhalten. ^{99}Mo selbst wird vorwiegend in Kernreaktoren über die Kernumwandlung $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ generiert. Die leichte Verfügbarkeit und große Zahl etablierter ^{99m}Tc -Kits, welche die einfache Generierung spezifischer ^{99m}Tc -Tracers

ermöglichen, trugen dazu bei, SPECT als nuklearmedizinische Methode fest zu etablieren. Aber auch andere Radionuklide, welche durch Bestrahlung im Zyklotron generiert werden, finden Anwendung für die Diagnose mittels SPECT. Eine Übersicht der etablierten SPECT-Nuklide ist in Tabelle 1 gegeben.

Tabelle 1: Übersicht einiger medizinisch verwendeter SPECT Nuklide, nach [15].

Radionuklid	$T_{1/2}$	Zerfallsart und Häufigkeit (%)	γ -Linien [keV] und (Intensität %)	Herkunft
^{99m}Tc	6,0 h	IT (100)	141 (87)	Generator Nuklid (^{99}Mo) $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo}$
^{123}I	13,2 h	EC (100)	159 (83)	$^{124}\text{Xe}(\text{p},\text{x}) E_p = 29 \rightarrow 23 \text{ MeV}$
^{67}Ga	3,26 d	EC (100)	93 (37), 185 (20)	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n}) E_p = 26 \rightarrow 18 \text{ MeV}$
^{111}In	2,8 d	EC (100)	173 (91), 247 (94)	$^{112}\text{Cd}(\text{p},2\text{n}) E_p = 25 \rightarrow 18 \text{ MeV}$
^{201}Tl	3,06 d	EC (100)	166 (10,2)	$^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n})^{201}\text{Pb}$ $^{201}\text{Pb}(\text{EC}, 100 \%) \text{ zu } ^{201}\text{Tl}$

1.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Methode der PET beruht auf der Messung der beiden 511 keV γ -Quanten, welche bei der Annihilation des beim β^+ -Zerfall ausgesendeten Positrons mit einem Elektron auftreten. Der β^+ -Zerfall ist nicht in den natürlichen Zerfallsreihen zu finden und ebenfalls nicht bei den Produkten der Kernspaltung [8]. Positronen treten bei der Kernumwandlung eines Protons p zu einem Neutron n auf. Zusätzlich entsteht ein Neutrino ν_e .

$$p \rightarrow n + \beta^+ + \nu_e \quad (1)$$

Voraussetzung für den β^+ -Zerfall ist ein Protonenüberschuss bzw. eine Neutronenarmut des Atomkerns. Zusätzlich muss das Mutternuklid im Vergleich zur Tochter eine um mindestens zwei Elektronenmassen (entspricht 1,022 MeV) größere Nuklidmasse aufweisen:

$$M_A \geq M_B + 2m_e \quad (2)$$

mit M_A : Masse des Mutternuklids,
 M_B : Masse des Tochternuklids und
 m_e : Ruhemasse des Elektrons.

Als Konkurrenzreaktion zum β^+ -Zerfall tritt bei neutronenarmen Nukliden der Elektroneneinfang (electron capture, EC) auf. Dieser kann bereits eintreten, wenn das Mutternuklid eine größere Masse M_A von weniger als 2 Elektronenmassen als die Tochter M_B aufweist:

$$M_A \geq M_B \quad (3)$$

Da Positron und Elektron ihre jeweiligen Antiteilchen darstellen, kommt es zur Vernichtung (Annihilation) beider, sobald eine Thermalisierung des Positrons, beispielsweise durch Stöße in Materie, stattgefunden hat. Je größer dabei die Energie des Positrons ist, desto größer ist auch seine Reichweite in Materie. Nach der Thermalisierung bildet sich zunächst ein Positronium-„Atom“, bei dem die Spins von Elektron und Positron parallel oder antiparallel zueinander stehen können. Im Moment der Annihilation werden, je nach Spinorientierung entsprechend drei (parallel) oder zwei (antiparallel) γ -Quanten ausgesendet. Unabhängig von der Zahl der Photonen beträgt die gesamte Energie der Photonen immer 1,022 MeV. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung des Annihilationsprozesses.

Für den Singulett Zustand (para-Positronium), bei dem die Spins von Elektron und Positron antiparallel zueinander stehen, werden zwei γ -Quanten unter einem Winkel von nahezu 180° emittiert. Beim Triplett Positronium (ortho-Positronium) mit parallelen Spins werden mindestens drei Photonen in unterschiedlichen Winkeln zueinander ausgesendet. Dies geschieht jedoch sehr selten. Die Häufigkeit der Bildung des ortho-Positroniums

beträgt in Wasser beispielsweise nur ca. 0,4 %. Der dominierende Effekt ist somit die Annihilation über das para-Positronium [16]. Die Halbwertszeiten der beiden Positronium-Zustände unterscheiden sich dabei mit 0,125 ns für den Singulett- und 142 ns für den Triplettzustand erheblich.

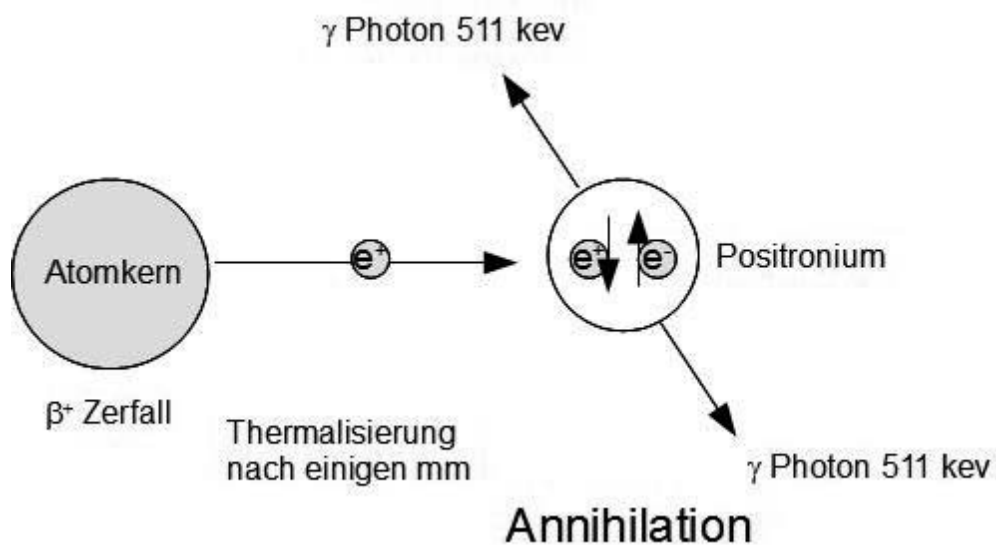


Abbildung 2: Schema der Positronen-Annihilation des para-Positronium-Atoms.

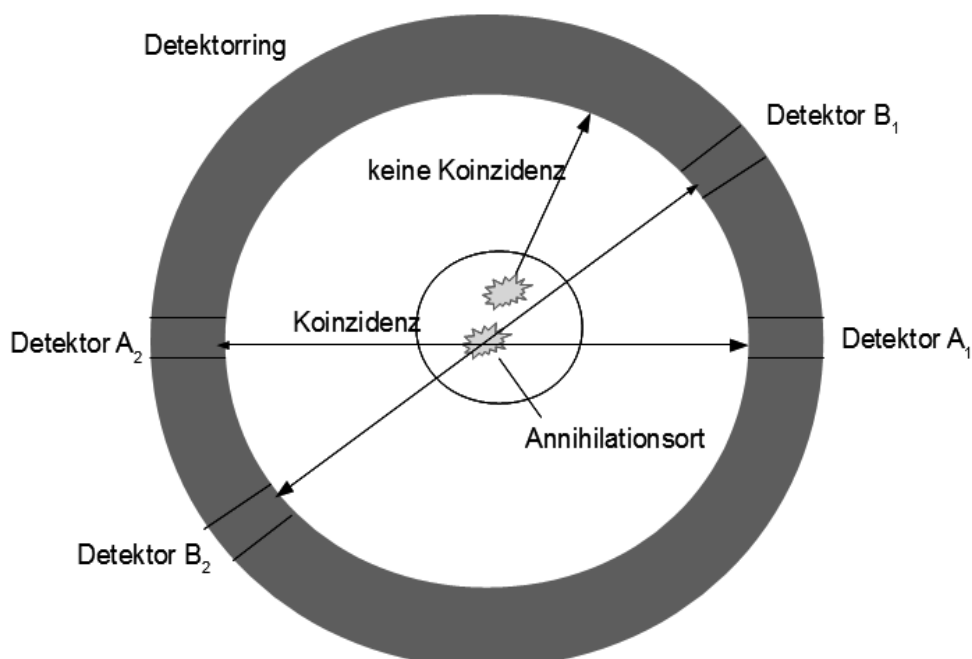


Abbildung 3: Schema der Koinzidenzmessung in einem PET Detektorring.

Die beiden beim Singulett-Positronium entstehenden 511 keV γ -Quanten ermöglichen eine Koinzidenzmessung. Dabei kann der Ort des Zerfalls auf der Verbindungslinie der entsprechend gegenüberliegenden Detektoren lokalisiert werden (vgl. Abb. 3).

Die Größe des Zeitfensters für eine Koinzidenzmessung liegt bei etwa 12 ns. Im Gegensatz zur SPECT kann eine Quantifizierung der Aktivität erreicht werden, da bei der Detektion beide Photonen zusammengerechnet die gesamte Wegstrecke zwischen den Detektoren zurücklegen müssen und damit eine Absorptionskorrektur durch Transmissions-Vergleichsmessungen möglich wird. Über die Quantifizierung der Radioaktivität können wiederum mit Hilfe geeigneter bio-mathematischer Kompartimentmodelle, die das pharmakokinetische Verhalten des entsprechenden Radiotracers beschreiben, biologische bzw. physiologische Parameter quantifiziert werden. Dies macht die PET der SPECT überlegen. Nachteilig für den klinischen Einsatz ist allerdings, dass von den wichtigsten verwendeten Positronenemittern nur sehr wenige mittels Generatoren gewonnen werden können und oft auch aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit eine vor Ort Produktion oder Zulieferung der Radionuklide notwendig ist. Der überwiegende Anteil der in der PET eingesetzten Radionuklide stammt aus Zyklotronbestrahlungen. Tabelle 2 bietet eine Übersicht einiger relevanter PET Radionuklide.

Die Entwicklung im Bereich der mittlerweile unverzichtbaren Positronen-Emissions-Tomographie führte zur Kombination mit anderen bildgebenden Verfahrenstechniken. Die Kombination z.B. von Röntgentomographie (CT) mit PET ermöglicht es, morphologische und funktionelle Bildgebung zu vereinen [17]. Ebenso wurde die Entwicklung von Hybridgeräten aus PET mit MRT (Magnetresonanztomographie) realisiert. Hierbei werden die Einsatzgebiete des MRT und des funktionellen MRT mit der guten Sensibilität und Quantifizierbarkeit der PET vereint [18]. Weiterhin wurde vor kurzem gezeigt, dass durch starke Magnetfelder die Reichweiten von Positronen höherer Energien in Gewebe verringert werden kann [19], was zuvor aufgrund von Monte-Carlo Simulationen vermutet wurde [20]. Positronenstrahler mit eher ungeeigneter maximaler Positronenenergie für PET Studien können dadurch zunehmend interessant werden.

Tabelle 2: Übersicht einiger für die PET relevanter Radionuklide, nach [21].

Nuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart und (Häufigkeit %)	$E_{\beta^+} \text{ max [keV]}$	Zerfallsprodukt
„organische“				
^{11}C	20,4 min	β^+ (99,8), EC (0,2)	960	^{11}B (stabil)
^{13}N	10 min	β^+ (100)	1190	^{13}C (stabil)
^{15}O	2,05 min	β^+ (99,9), EC (0,1)	1720	^{15}N (stabil)
^{30}P	2,5 min	β^+ (99,8)	3250	^{30}Si (stabil)
Halogene				
^{18}F	109,6 min	β^+ (97), EC (3)	635	^{18}O (stabil)
^{75}Br	98 min	β^+ (75,5), EC (24,5)	1740	^{75}Se (119,7 d)
^{76}Br	16,1 h	β^+ (57), EC (43)	3900	^{76}Se (stabil)
^{124}I	4,15 d	β^+ (25), EC (75)	2140	^{124}Te (stabil)
Radiometalle				
^{64}Cu	12,7 h	β^+ (18), EC (46) β^- (36)	660	^{64}Ni (stabil)
^{68}Ga	68 min	β^+ (90), EC (10)	1900	^{68}Zn (stabil)
^{86}Y	16,0 h	β^+ (34), EC (66)	1300	^{86}Sr (stabil)

1.4 Prinzip des Zyklotrons

Für die Herstellung von Radionukliden, insbesondere kurzlebiger β^+ -Strahler, sind Teilchenbeschleuniger von großer Bedeutung. Durch diese werden geladene Geschossteilchen beschleunigt und abhängig von ihrer Energie und dem Targetmaterial

unterschiedliche Kernreaktionen induziert. Das dem Zyklotron zugrunde liegende Prinzip der Vielfachbeschleunigung geladener Teilchen im Magnetfeld wurde 1930 von Lawrence und Livingston entwickelt und mit dem ersten Zyklotron technisch umgesetzt [22]. In der einfachsten Form besteht ein Zyklotron aus zwei D-förmigen Metallbehältern („Dees“ genannt), die sich innerhalb eines weiteren größeren und evakuierten Metallbehälters orthogonal zwischen den Polen eines starken Elektro-magneten befinden. Die Geschossteilchen stammen von einer im Zentrum der Anordnung befindlichen Ionenquelle (s. Abb. 4).

Durch Wechsel der Spannung mit hoher Frequenz zwischen den D-förmigen Metallbehältern unterliegen die Ionen einer beständigen Beschleunigung. Dabei hält das angelegte Magnetfeld die immer schneller werdenden Geschossteilchen auf einer Spiralbahn, wenn die Kraftwirkung des Magnetfeldes und der Zentrifugalkraft des Geschossteilchens gleich sind.

$$\frac{m \cdot v^2}{r} = Z \cdot e \cdot v \cdot B \quad (4)$$

mit m: Masse des Geschossteilchens,
 Z: Ordnungszahl des Geschossteilchens,
 e: Elementarladung,
 v: Geschwindigkeit des Geschossteilchens und
 B: magnetischer Flussdichte.

Mit Zunahme der Geschossenergie nimmt auch der Umlaufradius zu, allerdings bleibt die Winkelgeschwindigkeit ω gleich. Sie ist unabhängig von der Energie des Teilchens:

$$\omega = \frac{v}{r} = \frac{Z \cdot e \cdot B}{m} \quad (5)$$

Die Umlaufzeit t bleibt entsprechend ebenfalls gleich:

$$t = \frac{2 \cdot \pi \cdot m}{Z \cdot e \cdot B} \quad (6)$$

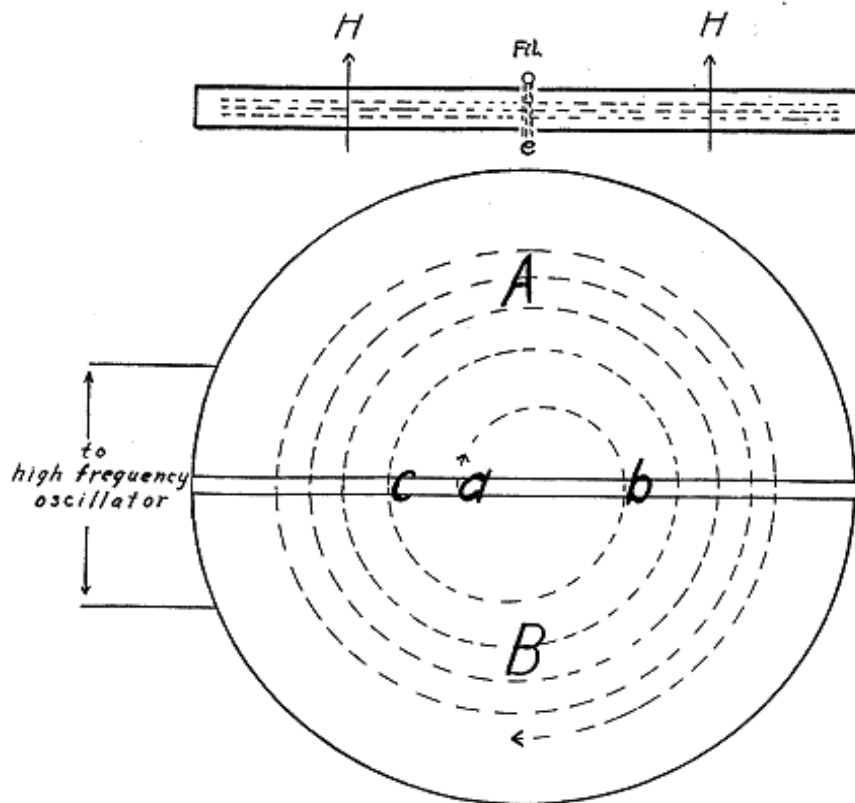


Abbildung 4: Schema eines Zyklotrons, entnommen aus [22]. Ionenquelle bei a, Übergänge zwischen den Elektroden A, B bei den Punkten b und c usw. Die Ausrichtung der Magnetfelder H und der Ionenquelle ist oben im Querschnitt zu sehen.

Teilchen mit gleichem Verhältnis aus Ladung und Masse werden folglich gleich beschleunigt. Dabei ist die maximal erreichbare Energie durch die Stärke des Magnetfeldes H und dem äußeren Radius R des Metallbehälters begrenzt:

$$\frac{1}{2} m \cdot v^2 = \frac{1}{2} B^2 \cdot R^2 \frac{Z \cdot e}{m} \quad (7)$$

Da jedoch mit zunehmender Energie durch relativistische Effekte auch die relativistische Masse m_r des Geschossteilchens berücksichtigt werden muss, ergibt sich ab einer bestimmten Energie, z.B. von 22 MeV für Protonen, eine Änderung der Winkelgeschwindigkeit. Dadurch muss für eine weitere Beschleunigung entweder die Frequenz des Spannungswechsels oder die Magnetfeldstärke erhöht werden. Hierbei ist aber kein

kontinuierlicher Teilchenstrom mehr möglich, weshalb gepulste Teilchenpakete zur Bestrahlung verwendet werden. Diese Art des Zyklotrons wird auch Synchrozyklotron genannt [8]. Das Isochronzyklotron stellt eine weitere Entwicklung dar, bei der in einem „continuous wave“ Betrieb ein kontinuierlicher Teilchenstrom erhalten wird [23].

Daher kann je nach Typ ein Zyklotron für verschiedene Anwendungen genutzt werden. Eine Übersicht der für die Radionuklidproduktion eingesetzten Zyklotrone und ihre Klassifizierung gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Beschleunigerklassen für die Routineproduktion von Radionukliden, nach [15].

Klassifizierung	Geschossteilchen	Energiebereich [MeV]	Hauptsächlich produzierte Radionuklide
Level I	Deuteronen	<4	^{15}O
Level II	Protonen	≤ 11	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
Level III	Protonen, Deuteronen	≤ 20	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , (^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In)
Level IV	Protonen, Deuteronen, ^3He , ^4He	≤ 40	^{38}K , ^{73}Se , $^{75-77}\text{Br}$, ^{123}I , ^{81}Rb (^{81}Kr), ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{22}Na , ^{57}Co
Level V	Protonen, Deuteronen, ^3He , ^4He	≤ 100	^{28}Mg , ^{72}Se (^{72}As), ^{82}Sr (^{82}Rb), $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{123}I
Level VI	Protonen	≥ 200	^{26}Al , ^{32}Si , ^{44}Ti , ^{67}Cu , ^{68}Ge (^{68}Ga), ^{82}Sr (^{82}Rb), ^{109}Cd , $^{95\text{m}}\text{Tc}$

1.5 Radionuklidproduktion am Zyklotron für die PET

An Zyklotrons werden mit Hilfe geladener Teilchen neutronenarme Radionuklide produziert. Dies geschieht überwiegend durch den Beschuss eines Targets mit Protonen, Deuteronen, ^3He - oder α -Teilchen, welche Kernreaktionen induzieren. Je nach Targetmaterial sowie Art und Energie der Geschossteilchen werden unterschiedliche Kernreaktionen hervorgerufen. Auf diese Weise ist es möglich, neutronenarme Nuklide zu produzieren, welche sich meist über β^+ -Zerfall und Elektroneneinfang (EC) umwandeln.

Um deren effiziente Produktion zu ermöglichen, müssen die optimalen Bestrahlungsparameter für jede dabei auftretende Kernreaktion bekannt sein. Daher ist es von großer Relevanz, die nuklearen Daten der jeweiligen Reaktionskanäle zu kennen [24]. Der Bereich der nuklearen Daten kann in drei Kategorien unterteilt werden: Struktur-, Zerfalls- und Kernreaktionsdaten. Auf Grundlage dieser können Produktionswege von Radionukliden beurteilt, optimiert und die Verfügbarkeit bestimmt werden [25].

Für einen medizinischen Einsatz ist die Verfügbarkeit eines Radionuklids und eine einfache und effiziente Herstellung des gewünschten Radiotracers sehr wichtig, wobei für jede medizinische Fragestellung ein entsprechend angepasster Radiotracer notwendig ist. Als besonders geeignet erwies sich das Radionuklid ^{18}F ($T_{1/2} = 110 \text{ min}$, $I_{\beta^+} = 97 \%$), welches zusammen mit ^{15}O , ^{11}C , und ^{13}N zu den häufig eingesetzten PET-Nukliden gehört. Maßgeblich am Erfolg dieses Radionuklids sind die gute Verfügbarkeit einer Vielzahl an ^{18}F -Radiotracern und die für eine Handhabung in der Klinik gut geeigneten Zerfallseigenschaften. Als bekanntestes Beispiel der PET Radiotracer sei die [^{18}F]FDG (2-[^{18}F]fluoro-2-desoxy-D-glukose) genannt [26], welche beispielsweise zur Bestimmung des Zuckerumsatzes *in vivo* genutzt werden kann.

Neben Fluor und den so genannten „organischen“ (C, N, O und P) Radionukliden finden auch Radiometalle und -halogene Anwendung. Die limitierenden Faktoren für den Einsatz eines Radionuklids sind die Produzierbarkeit, die Zerfallseigenschaften und die Komplexität der Markierungschemie. Bei den Zerfallseigenschaften ist besonders die Halbwertszeit und die maximale β^+ -Energie ($E_{\beta^+ \text{ max}}$) sowie begleitende γ -Strahlung wichtig. Eine Übersicht einiger für PET relevanter Radionuklide wurde bereits in Tabelle 2 gegeben.

Die Bandbreite der potentiellen Radionuklide für den Einsatz in PET-Studien ist allerdings wesentlich größer. Stellt man die Frage nach einem idealen PET-Nuklid, so muss die Antwort darauf zunächst die Frage sein: Was ist zu untersuchen bzw. entsprechend zu markieren? Die Erweiterung der verfügbaren PET-Nuklide ist somit auch an die Ziele der aktuellen Forschungen gekoppelt. Die Notwendigkeit der Radionuklidentwicklung stellt daher auch einen Spiegel der modernen nuklearmedizinischen Aufgaben dar.

1.6 Radioselen in der Nuklearchemie

Da ein physiologisches System in der Regel ohne dessen Beeinflussung untersucht werden soll, ist es für die Radiotracer-Methode von Vorteil, authentisch markierte Verbindungen zu nutzen. Doch nicht alle Elemente besitzen geeignete Radioisotope, die den jeweiligen Anforderungen entsprechen. Daher wird häufig auf Analoga zurückgegriffen. Dies ist auch der Fall bei Untersuchungen von Schwefelverbindungen. Für Schwefel existiert kein geeignetes Radioisotop, welches *in vivo* für PET oder SPECT verwendet werden kann. Zur Übersicht sind in Tabelle 4 die Eigenschaften einiger interessanter Selen- und Schwefelisotope aufgeführt. Das einzige Radionuklid des Schwefels, welches eine ausreichend lange Halbwertszeit für komplexere Radiosynthesen besitzt, ist der β^- -Strahler ^{35}S ($T_{1/2} = 87,32 \text{ d}$), der sich aber aufgrund seiner schwachen Durchdringung der β^- -Strahlung nicht für diagnostische Anwendungen *in vivo* eignet. Als höheres Homolog bietet sich hier Selen als Analogon an. Dieses verfügt mit ^{73}Se ($T_{1/2} = 7,15 \text{ h}$, $E_{\beta^+} = 1,3 \text{ MeV}$) über ein gut geeignetes Radioisotop für PET-Studien und mit ^{75}Se ($T_{1/2} = 119,7 \text{ d}$) über ein langlebiges Isotop für γ -spektrometrische Messungen und Methodenentwicklungen. Auch in SPECT-Untersuchungen wurde ^{75}Se eingesetzt [27], allerdings führte dies zu erheblicher Strahlenbelastung des Patienten [28] und daher die Nutzung von ^{73}Se ist für *in vivo* Studien zu bevorzugen [29]. Weiterhin ist das Radioisotop ^{72}Se als Generatorkern für den Positronenemitter ^{72}As ($T_{1/2} = 26 \text{ h}$, $E_{\beta^+ \text{ max}} = 2,5 \text{ MeV}$) ebenfalls von Interesse [30,31].

Tabelle 4: Eigenschaften einiger ausgewählter Radioselen- und Schwefelisotope. Daten entnommen aus [32].

Radionuklid	$T_{1/2}$	Zerfallsart und Häufigkeit (%)	γ -Linien [keV] und Intensität (%)	Zerfallsprodukt ($T_{1/2}$)
^{35}S	87,32 d	β^- (100)	keine	^{35}Cl (stabil)
^{75}Se	119,7 d	EC (100)	136,0 (58,3); 264,7 (58,9)	^{75}As (stabil)
^{73}Se	7,15 h	β^+ (65), EC (35)	360,8 (108)	^{73}As (80,3 d)
^{72}Se	8,4 d	EC (100)	45,9 (58)	^{72}As (26,0 h)

Darüber hinaus ist auch die authentische Markierung von Selenverbindungen von hohem Interesse. So ist Selen ein wichtiges Spurenelement im menschlichen Körper und Bestandteil körpereigener Verbindungen, wie z.B. des Selenomethionins [33] und der Glutathion-Peroxidase (GPx) [34].

Die Chemie des Selens und des Schwefels ist recht ähnlich. So bilden beide Elemente mit sich selbst kovalente Bindungen aus (S-S und Se-Se) und auch untereinander werden häufig solche Bindungen [Se-S] beobachtet. Ebenso sind die bevorzugten Oxidationszahlen ähnlich, jedoch wird die Oxidationsstufe +VI beim Selen nicht so leicht eingenommen wie es beim Schwefel der Fall ist [35]. Durch diese Ähnlichkeit kann Vieles der bekannten Schwefelchemie auch auf die Selenchemie übertragen werden, wodurch eine Vielzahl von Markierungsstrategien denkbar ist [36].

Zu den interessanten Verbindungen für eine Markierung zählen Selenoether [37], schwefelhaltige Proteine [38], und potentielle Pharmaka [39,40]. Eines der im Fokus der Forschung stehenden Pharmaka ist Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on), dessen neuro- und zytoprotektive Eigenschaft nachgewiesen [41], aber dessen biologische Aktivität noch nicht vollständig entschlüsselt wurde [42].

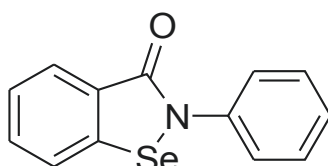


Abbildung 5: Strukturformel von Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on).

Die erstmalige authentische Kupfer-katalysierte Eintopfsynthese mit n.c.a. ^{73}Se wurde erst vor kurzer Zeit realisiert [43], während zuvor wesentlich aufwendigere Syntheserouten mit ^{75}Se verfolgt [44] wurden.

1.6.1 Produktion von ^{73}Se am Zyklotron

Zur Produktion von Radioselen am Zyklotron sind eine Reihe von Kernreaktionen möglich: $^{nat}\text{Ge}(\alpha, xn)^{73}\text{Se}$, $^{nat}\text{Ge}(^3\text{He}, 2n)^{73}\text{Se}$, $^{nat}\text{As}(p, xn)^{73}\text{Se}$ und $^{nat}\text{Br}(p, x)^{73}\text{Se}$. Für die Beurteilung, welche dieser Produktionsrouten sich am besten eignet, ist es unter anderem notwendig,

die erreichbaren theoretischen Ausbeuten zu vergleichen (siehe Tabelle 5).

Dabei müssen aber auch die entstehenden Nebenprodukte beachtet werden. Insbesondere isotope Verunreinigungen sollten bei der Auswahl der Produktionsroute so gering wie möglich sein. Frühere Untersuchungen der Wirkungsquerschnitte der prinzipiell geeigneten Kernreaktionen zeigten, dass für die Produktion von ungeträgertem ^{73}Se über die $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion im Energiebereich $E_p = 45 \rightarrow 24 \text{ MeV}$ die größten Ausbeuten zu erwarten sind [45]. Die experimentellen Reaktionswirkungsquerschnitte dieser sowie der Nebenreaktionen zu isotypen Produkten zeigt Abbildung 6. Der Energiebereich von $40 \rightarrow 30 \text{ MeV}$ ist zu bevorzugen, da hier weniger isotope Verunreinigungen wie ^{72}Se und ^{75}Se entstehen [45].

Tabelle 5: Übersicht der Produktionsrouten von ^{73}Se und ihrer theoretischen Ausbeuten.

Kernreaktion	Energiebereich [MeV]	Aktivitätsausbeute [MBq/ μAh]	Jahr / Referenz
$^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$	45 - 24	2109	1988 / [45]
	40 - 30	1406	
$^{75}\text{As}(d,4n)^{73}\text{Se}$	56 - 26	1184	
	45 - 33	648	
$^{\text{nat}}\text{Ge}(\alpha, xn)^{73}\text{Se}$	40 - 10	20	1978 / [46]
	26 - 10	8	
$^{70}\text{Ge}(\alpha, n)^{73}\text{Se}$	21 - 10	37	
	28 - 10	57	
$^{72}\text{Ge}(^3\text{He}, 2n)^{73}\text{Se}$	37 - 18	35	
	29 - 18	27	
$^{\text{nat}}\text{Br}(p, x)$	62 - 42	87	2001 / [47]
	100 - 42	381	

Für die Nebenreaktion $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$, welche ebenfalls zu erwarten ist, sind in diesem Energiebereich bisher keine Wirkungsquerschnitte bestimmt worden. Lediglich unter $E_p = 30 \text{ MeV}$ sind solche von Levkovskij bekannt [48]. Für die genaue Bestimmung und Berechnung der Menge an entstehendem Nebenprodukt ist es unerlässlich, die dazu notwendigen Kernreaktionsdaten möglichst exakt zu kennen.

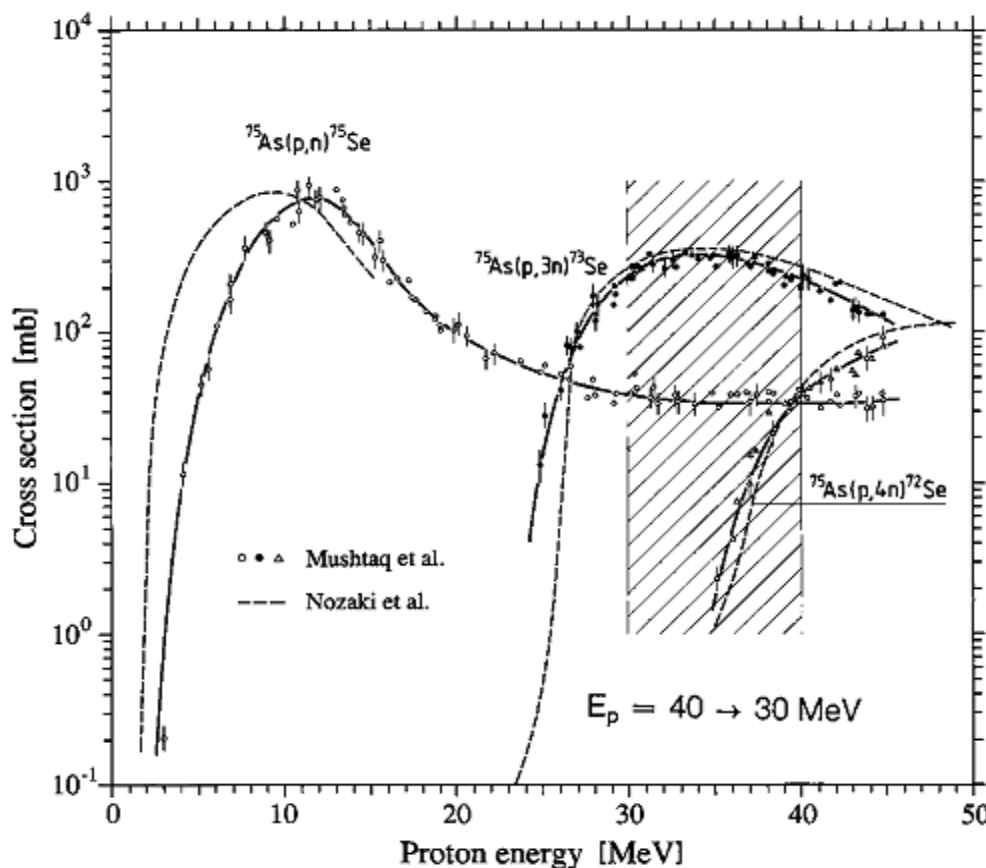


Abbildung 6: Auswahl des Produktionsbereiches für ^{73}Se , entnommen aus [45].

Neben dem geeigneten Energiefenster und den entsprechenden Strahlströmen ist es für eine Produktion von größeren Aktivitätsmengen notwendig, ein geeignetes Targetmaterial zu finden. Dieses sollte hohen Teilchenflüssen und den sich entwickelnden thermischen Belastungen widerstehen können. Gute Wärme- und elektrische Leitfähigkeit sind dafür unabdingbar. Als besonders geeignet erwies sich eine Legierung aus Kupfer und Arsen mit einer Zusammensetzung aus 28 % Arsen und 72 % Kupfer (Cu_3As) [49].

Nach der Produktion eines Radionuklids muss, je nach Targetsystem und den gebildeten Nebenprodukten, eine Separation des gewünschten Produktes vom übrigen

Targetmaterial sowie eine Überführung in eine für die Markierung geeignete Form erfolgen. Im Falle von trägerarmem Radioselen hat sich eine benzolische Lösung, die das Radionuklid in der Oxidationsstufe 0 enthält, als Ausgangspunkt für viele Radiosynthesen als besonders geeignet erwiesen [50].

1.7 Bestimmung von Kernreaktionsdaten zur Radionuklidproduktion

Die wichtigste Beurteilungsgrundlage für die Produktion von Radionukliden am Zyklotron sind die Kernreaktionsdaten. Insbesondere ist hier der Reaktionswirkungsquerschnitt σ von Bedeutung. Dieser ist außer von der Struktur der bestrahlten Kerne primär von der Energie des Geschossteilchens abhängig und variiert somit bei einer Bestrahlung mit geladenen Teilchen mit der Eindringtiefe in das Target. Die Produktionsrate eines Radionuklids hängt darüber hinaus von der Menge der Zielkerne im Target sowie dem Projektil-Teilchenfluss ab. Über die bekannte Aktivierungsgleichung lässt sich die gebildete Aktivität A_B berechnen:

$$A_B(t) = \frac{dN_b}{dt} = \sigma(E) \cdot \phi \cdot N_a (1 - e^{-\lambda t}) \quad (8)$$

mit $A_B(t)$: Aktivität des Produktkerns B,
 $\sigma(E)$: energieabhängiger Reaktionswirkungsquerschnitt,
 ϕ : Teilchenfluss,
 $N_{a,b}$: Zahl der Targetkerne von a bzw. der Produktkerne von b,
 t : Bestrahlungsdauer und
 λ : der Zerfallskonstante des gebildeten Nuklids.

Da die Bildungsrate von der Energie des Projektilteilchens abhängig ist und diese sich bei Durchdringung der Materie ändert, ist es notwendig, die Abbremsung des Projektils zu berechnen. Dies erfolgt gemäß Bethe [51] nach der Formel:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{2\pi Z_i^2 e^4}{m_0 c^2 \beta^2} \cdot N \cdot Z \left[\ln \frac{2m_0 c^2 \beta^2 Q_{max}}{I^2 (1 - \beta^2)} - 2\beta^2 \right] \quad (9)$$

mit Z : Ordnungszahl des Projektils,

$$\frac{dE}{dx} = \frac{2\pi Z_i^2 e^4}{m_0 c^2 \beta^2} \cdot N \cdot Z \left[\ln \frac{2m_0 c^2 \beta^2 Q_{\max}}{I^2 (1-\beta^2)} - 2\beta^2 \right] \quad (9)$$

e: Elementarladung,

m_0 : Ruhemasse des Elektrons,

β : Projektilgeschwindigkeit dividiert durch die Lichtgeschwindigkeit,

N: Zahl der Elektronen pro Volumeneinheit,

Q_{\max} : maximaler Energietransfer des Projektils auf die Elektronen,

E: Projektilenergie und

I: mittleres Ionisationspotential des Targetmaterials.

Eine genauere Abschätzung wird mit der Korrektur durch empirische Faktoren nach Williamson [52] ermöglicht:

$$\frac{dE}{d(\rho x)} = 0,30711 \cdot \frac{Z}{W} \cdot \frac{Z_i^2(E)}{\beta} \cdot \left[\log \left(\frac{A(E)}{[1 - \exp(-A^{\frac{1}{\rho}}(E))]} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right] \quad (10)$$

mit

$$A(E) = \sqrt{\frac{1,022 \beta^2 Q_{\max}}{1-\beta^2} \cdot \frac{1}{I}},$$

$$\rho = 1 + 0,035 (Z_i^{1,5} + Z^{0,5}),$$

δ : korrigiertes Bremsvermögen nach Sternheimer [53] und

W: Masse des Targetmaterials.

Mittels Auftragung der Wirkungsquerschnitte als Funktion der Energie des Projektilteilchens wird die so genannte Anregungsfunktion der zugehörigen Kernreaktion erhalten [8]. Durch Integration der Anregungsfunktion von der Eingangsenergie E_0 bis zur Austrittsenergie E_{end} wird der integrale Wirkungsquerschnitt erhalten. Interessanter ist jedoch die integrale Ausbeute einer Kernreaktion. Oft wird diese auf eine Bestrahlungszeit von 1 h und einem Strahlstrom von 1 μA normiert, wodurch eine Vergleichbarkeit verschiedener Reaktionswege ermöglicht wird.

Die jeweiligen Wirkungsquerschnitte werden experimentell bestimmt. Hierfür hat sich insbesondere die Stacked-Foil-Technik etabliert [54]. Dafür werden dünne Targets möglichst homogen präpariert und innerhalb eines Folienstapels (Stack) eingebracht. Dünne Metallfolien werden als Absorber und Monitorfolien verwendet, bei denen bekannte und gut evaluierte Kernreaktionen [55] eintreten, um die jeweiligen Eintrittsenergien sowie

die Flussdichte innerhalb des Arrangements zu bestimmen. Diese Monitordaten unterliegen einer beständigen Weiterentwicklung und Präzisierung.

Häufig sind die verfügbaren Kernreaktionsdaten vor allem für „non-standard“ Radionuklide sehr alt, deren Bestimmung nicht vollständig nachvollziehbar oder nur durch wenige Messungen ermittelt. Auch kann es zu unkorrekten Energiezuordnungen gekommen sein, wenn für Monitorreaktionen veraltete Daten genutzt wurden.

Durch Modellrechnungen erhaltene theoretische Wirkungsquerschnitte sind für geladene Teilchen am Zyklotron häufig ungenau [15], ermöglichen aber eine Abschätzung des Verlaufs und deren Größenordnung. Eine erneute experimentelle Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte mit validierten Monitor-Daten, oftmals radiochemischen Isolierungen der Produkte und modernen Spektrometriemethoden, ist daher in den meisten Fällen notwendig und gestattet eine Verbesserung der Datenlage sowie eine Optimierung der Modellrechnungen.

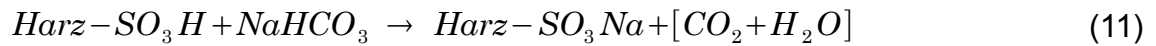
1.8 Ionenchromatographie

Die Ionenchromatographie (IC) ist ein Teilgebiet der chromatographischen Methoden, bei der Ionen durch Wechselwirkungen zwischen einer mobilen und einer stationären Phase unterschiedliche Laufeigenschaften aufweisen und somit separiert werden. Die Automatisierung und Weiterentwicklung dieser Methode zu einem zuverlässigen Analyseverfahren für ionische Spezies wurde von Small, Stevens und Baumann 1975 eingeleitet [56]. Vor allem die reproduzierbaren Methoden zur Herstellung der Austauscherharze mit niedriger Kapazität und hoher Effizienz führte zusammen mit dem Verständnis der ablaufenden Prozesse zum Erfolg dieser Methode [57].

Es können verschiedene Detektoreinrichtungen mit der IC kombiniert werden. Die am häufigsten genutzten Kombinationen sind UV- und Leitfähigkeitsdetektion, seltener verwendet werden Massenspektrometer (MS) oder Radioaktiv-Detektoren.

Für die Leitfähigkeitsmessung muss in der Regel die Eigenleitfähigkeit des Elutionsmittels unterdrückt werden, weshalb oft eine Suppressorsäule genutzt wird. Diese besteht aus einem stark sauren Kationenaustauscher in der Wasserstoff-Form und überführt die Elektrolyte vor dem Eintritt in die Leitfähigkeitszelle in eine für die Messung günstige chemische Form. Beispielsweise wird häufig eine Natriumhydrogencarbonat-Lösung als Laufmittel eingesetzt und in der Suppressorsäule durch den Austausch der

Natriumkationen mit H^+ das gut leitende Hydrogencarbonat in die schwach dissoziierte Kohlensäure überführt, wodurch die Leitfähigkeit des Elutionsmittels herabgesetzt wird.



Analog dazu kann die Nachweisempfindlichkeit für z.B. NaCl durch die erhöhte Leitfähigkeit der entsprechend gebildeten Salzsäure durch den Kationenaustausch erreicht werden.

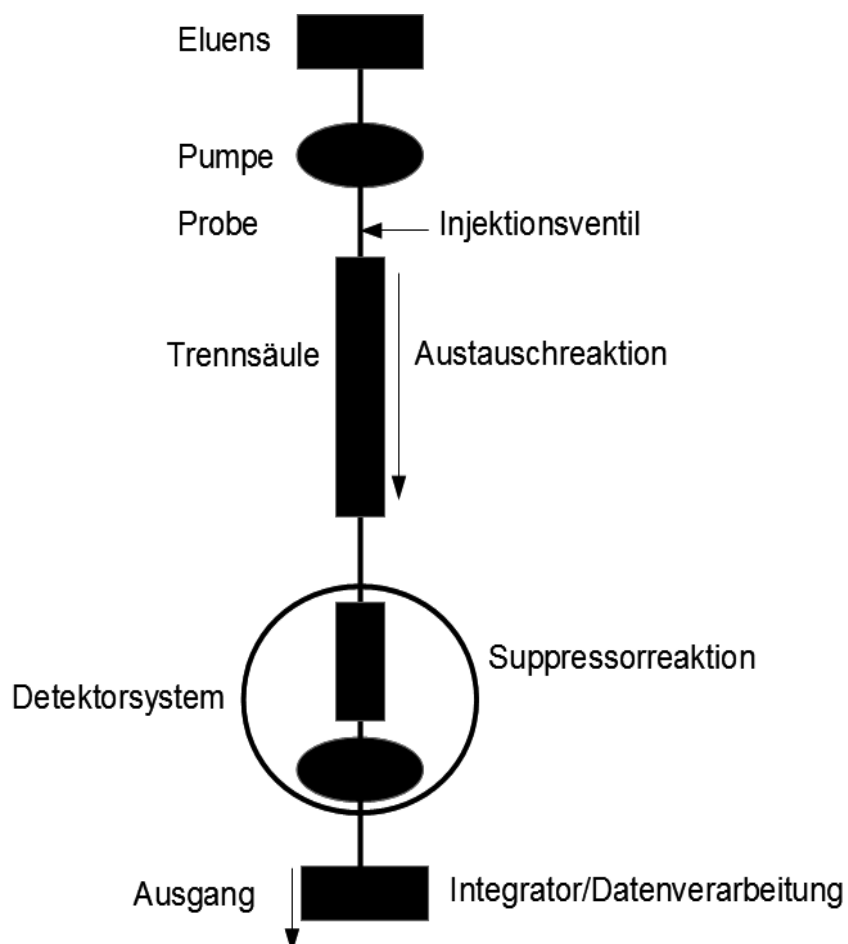
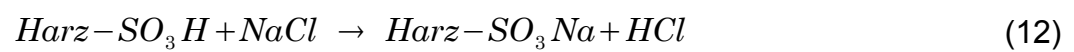


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Ionenchromatographen mit Leitfähigkeitsdetektor, nach [57].

Der prinzipielle Aufbau eines Ionenchromatographen ist schematisch in Abbildung 7 gezeigt. Es lassen sich drei Bereiche des Chromatographen beschreiben: Pumpen- mit Injektionsschleifensystem, Trennsäule und Detektorsystem. Hierbei findet die tatsächliche Chromatographie innerhalb der Trennsäule statt, weshalb diese je nach Trennanforderungen passend ausgewählt werden muss. Die Beschaffenheit der ionenchromatographischen Harze ist dabei für die Eigenschaften der Trennsäule ausschlaggebend.

1.8.1 Ionenchromatographische Harze

Die zur Ionenchromatographie verwendeten Harze bestehen aus einer Polymermatrix als Grundgerüst, einem Linker und einer Austauscherfunktion. Bei der Polymermatrix hat sich aufgrund der hohen chemischen Stabilität ein Gerüst aus Polystyrol etabliert, welches mit Divinylbenzol untereinander vernetzt wird. Der Vernetzungsgrad beeinflusst die Quelleigenschaften des Harzes bei verschiedenen pH-Werten und die Größe der Oberflächenporen. Die Angabe des Vernetzungsgrades erfolgt in Prozent an zugesetztem Divinylbenzol. Dieses Grundgerüst ist im pH Bereich von 0 bis 14 stabil und daher sowohl für extrem saure als auch für basische Elutionsmittel verwendbar. In Abbildung 8 ist schematisch die Synthese und Funktionalisierung eines Ionenaustauscherharzes veranschaulicht.

Als Linker werden oft Sulfonsäuregruppen verwendet. Diese sind leicht in das Grundgerüst einzubauen und können je nach Bedarf weitere Austauscherfunktionen, beispielsweise Latexpartikel mit funktionellen Gruppen, an das Grundgerüst binden. Aber auch eine direkte Funktionalisierung des Harzes kann vorgenommen werden.

Die Austauscherfunktionen wiederum sind in ihrer Beschaffenheit von der gewünschten Ionenwechselwirkung abhängig. Für Anionentauscher verwendet man typischerweise -NR_3^+ -Gruppen mit Chlorid oder Carbonatgegenionen, während für Kationenaustauscher Sulfonsäuregruppen auch direkt genutzt werden.

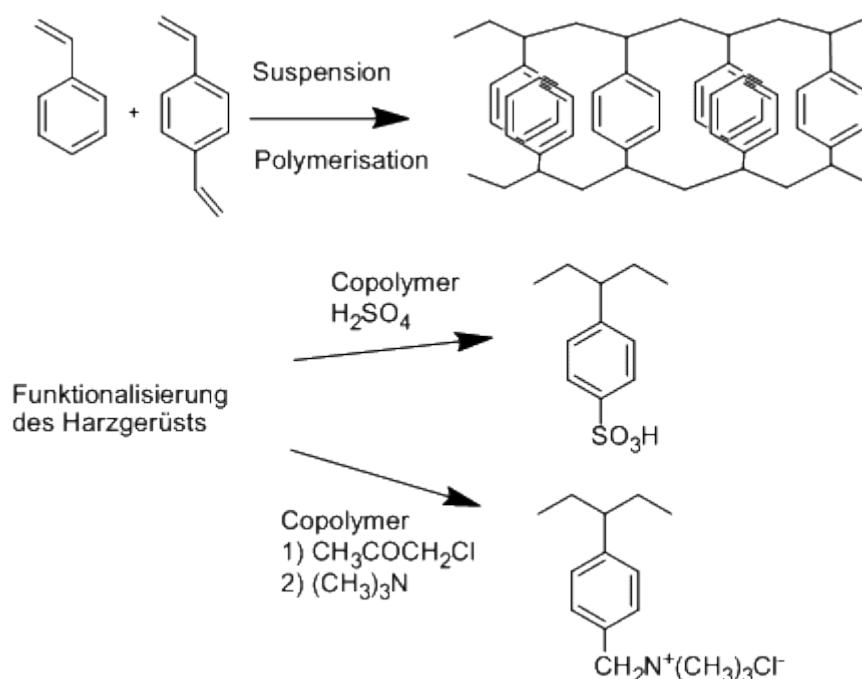


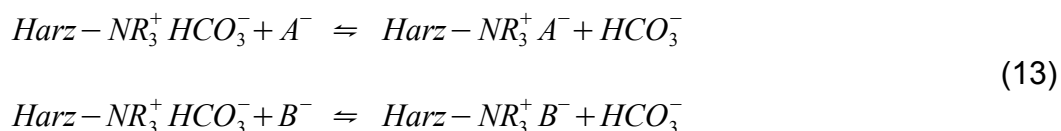
Abbildung 8: Schema der Synthese und Funktionalisierung eines Ionenaustauscherharzes für IC, nach [58].

1.8.2 Speziation durch Ionenchromatographie

Eine wichtige Eigenschaft der Ionenchromatographie ist, dass durch die geeignete Wahl der Austauschbedingungen die unterschiedlichen Ionenspezies verglichen miteinander andere Retentionszeiten aufweisen. Dadurch können mit sehr empfindlichen Detektionsverfahren auch die Spezies ermittelt und gleichzeitig sehr geringe Stoffmengen erfasst werden. Die effektive Ladung, der Ionenradius sowie das Bindungs- und Austauschverhalten sorgen für eine Unterscheidbarkeit der jeweiligen Ionen. Zwingend notwendig ist aber die Überprüfung der Methoden durch Kalibrierung mit Standardverbindungen.

1.8.3 Charakteristiken ionenchromatographischer Trennverfahren

Die auf der Trennsäule ablaufenden Austauschreaktionen führen zu einer selektiven Trennung der zu untersuchenden Ionen. Nimmt man die Carbonatform des Austauscherharzes als Ausgangskonditionierung und führt eine Trennung mit einem Eluent durch, welches zwei Anionen A^- und B^- enthält, so stellen sich zwei Gleichgewichte ein:



Dabei wird die Lage des Gleichgewichtes durch die unterschiedlichen Affinitäten der Anionen zur stationären Phase bestimmt. Das Austauschgleichgewicht wird durch den Verteilungskoeffizienten K charakterisiert:

$$K = \frac{[\text{X}^-]_s \cdot [\text{HCO}_3^-]_m}{[\text{HCO}_3^-]_s \cdot [\text{X}^-]_m} \tag{14}$$

mit $[\text{X}^-]_{s,m}$: Konzentration des Probeions in der stationären bzw. mobilen Phase und
 $[\text{HCO}_3^-]_{s,m}$: Konzentration an Carbonat in der stationären bzw. mobilen Phase.

Die experimentelle Bestimmung des Selektivitätskoeffizienten erfolgt durch Zugabe einer definierten Menge Harz zu einer Lösung bekannter Konzentration an X^- und HCO_3^- . Nach Einstellung des Gleichgewichts werden die Konzentrationen von X^- und HCO_3^- in der mobilen und stationären Phase bestimmt, wodurch sich der Gleichgewichtsverteilungskoeffizient K_D für die Spezies X^- ergibt:

$$K_D = \frac{[\text{X}^-]_s}{[\text{X}^-]_m} \tag{15}$$

Zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Systeme wird der Kapazitätsfaktor k' verwendet, da dieser unabhängig von apparativen Größen wie z.B. dem Säulenvolumen ist.

$$k' = K_D \cdot \frac{m_{\text{Harz}}}{V_{\text{Lösung}}} \tag{16}$$

mit m_{Harz} : Masse des verwendeten Harzes in g und
 $V_{\text{Lösung}}$: Volumen der eingesetzten Lösung in ml.

Der Kapazitätsfaktor kann auch über die chromatographischen Daten ermittelt werden. Hierfür ist insbesondere die Retentionszeit t einer Spezies von Bedeutung:

$$t_{ms} = t_m + t_s \quad (17)$$

mit t_{ms} : Bruttoretentionszeit (Gesamtretentionszeit),
 t_s : Nettoretentionszeit und
 t_m : Totzeit.

$$k' = \frac{t_{ms} - t_m}{t_m} = \frac{t_s}{t_m} \quad (18)$$

Kleine Werte für k' zeigen eine geringe Retentionszeit an, ein großer k' Wert deutet auf eine hohe Retentionszeit und damit späte Elution hin. Eine sehr starke Retention führt zu einer längeren Analysezeit und damit einhergehend oft zu Bandenverbreiterungen, welche eine geringere Nachweisempfindlichkeit bedingen. Eine zu geringe Retention hingegen kann die Detektion unmöglich machen, insbesondere wenn die Spezies im Totvolumen eluiert wird [57]. Um zwei Spezies voneinander zu trennen, müssen sie unterschiedliche Retentionszeiten besitzen. Dies wird durch die Selektivität bzw. durch den Trennfaktor α als Verhältnis der relativen Nettoretentionszeiten t_s der verschiedenen Spezies 1 und 2 beschrieben:

$$\alpha = \frac{t_{s2}}{t_{s1}} = \frac{t_{ms2} - t_m}{t_{ms1} - t_m} \quad (19)$$

2 Ziele der Arbeit

Das für die Bildgebung mittels der Positronen-Emissions-Tomographie geeignete Radioisotop des Selen, ^{73}Se ($T_{1/2} = 7,15 \text{ h}$, $E_{\beta^+} = 1,3 \text{ MeV}$, $I_{\beta^+} = 65 \%$), ist insbesondere für Schwefelanaloge Markierungen, jedoch in speziellen Fällen auch für die authentische Markierung von Pharmaka, wie zum Beispiel Ebselen, für eine *in vivo* Anwendung, interessant. Zur Produktion, Abtrennung und anschließenden Synthese eines Radiotracers sind möglichst genaue Kenntnisse der Reaktionswirkungsquerschnitte, der geeigneten Trennbedingungen und der chemischen Spezies des Radionuklids in entsprechenden Zwischenstufen erforderlich.

Die nach derzeitigem Kenntnisstand ideale Produktionsroute von ^{73}Se basiert auf einer Protonen-induzierten Kernreaktion am Arsen im Energiebereich $E_p = 40 \rightarrow 30 \text{ MeV}$. Allerdings zeigen die Literaturdaten eine Unsicherheit bezüglich der Lage des Maximums der $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion. Für die Bildung des isotonen Nebenproduktes ^{75}Se ($T_{1/2} = 119,7 \text{ d}$) existiert bisher im Energiebereich über 30 MeV nur ein Datensatz in der Literatur, welcher nicht mit dem Trend anderer berichteter Daten unter 30 MeV übereinstimmt. Zudem sind die Wirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{74}As ($T_{1/2} = 17,8 \text{ d}$), welches als wichtiges Nebenprodukt in der ^{73}Se Produktion gebildet wird, oberhalb von 30 MeV unbekannt. Daher sollten die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ und $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ zur Verbesserung der Datenlage erneut sowie der $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Kernreaktion erstmalig auch über 30 MeV bestimmt werden.

Zur Verwendung des Radioselens in Markierungssynthesen ist eine effiziente Isolierung des Radionuklids in trägerarmer Form aus dem Target nötig. Dazu war die Optimierung eines ionenchromatographischen Verfahrens durchzuführen, die auf einer bekannten Isolierung von Radioselen in zwei Schritten über einen Kationen- und Anionenaustauscher beruht. Die insbesondere im zweiten Schritt dieses Verfahrens noch zu geringe Ausbeute an n.c.a. Radioselen sollte durch Ermittlung von Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren für das Anionenaustauscherharz DOWEX 1x8 für geeignete Eluenten optimiert werden. Die Trennmethode war auch mit Blick auf eine leichte Überführung des n.c.a. Radioselens in den Oxidationszustand 0 zur Extraktion in eine benzolische Lösung weiterzuentwickeln, da für die meisten Markierungssynthesen in Benzol gelöstes

trägerarmes Radioselen erforderlich ist. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der leicht detektierbaren γ -Quanten, sollte ^{75}Se in den Verfahrensentwicklungen genutzt werden.

Zur Extraktion des n.c.a. Radioselens in die benzolische Phase wird bisher nach seiner Isolierung aus dem bestrahlten Targetmaterial eine Reduktion mit $\text{SO}_{2(\text{g})}$ durchgeführt. Dabei ist unklar, welchen Einfluss die Wahl des Reduktionsmittels auf das Extraktionsverhalten des Radioselens in die benzolische Phase besitzt, und ob ein Einfluss auf die nachfolgenden Radiosynthesen besteht. Daher sollte ohne Einsatz von $\text{SO}_{2(\text{g})}$ eine Reduktion des aus der nasschemischen Isolierung erhaltenen n.c.a. Radioselens sowie dessen Extraktionsverhalten in Benzol untersucht werden. Die Eignung des so erhaltenen n.c.a. ^{75}Se für eine Radiosynthese sollte am Beispiel einer bekannten Markierung des Pharmakons Ebselen geprüft und der Verbleib des in der Synthese verwendeten Schwefelträgers mit Hilfe von ^{35}S untersucht werden.

Da für diese Untersuchungen die Kenntnis der vorliegenden Selenspezies notwendig ist, war zudem eine geeignete ionenchromatographische Analyse zu entwickeln, mit deren Hilfe die ionischen Spezies des Radioselens nach seiner Separation ermittelt werden konnten.

3 Experimenteller Teil

Im Folgenden werden die verwendeten Materialien, das experimentelle Vorgehen und die verschiedenen Methoden dieser Arbeit beschrieben und die Ermittlung ihrer jeweiligen Unsicherheiten angegeben.

3.1 Verwendete Chemikalien

Die bezogenen Chemikalien wurden, wenn nicht anders genannt, ohne weitere Aufreinigung, wie vom Hersteller erhalten, verwendet. Für Laufmittel, welche zur Ionen- und HPL-Chromatographie dienen, wurde eine Entgasung mittels Ultraschallbad von jeweils 1 h durchgeführt. Sämtliche wässrigen Proben wurden mit Reinstwasser (spezifischer Widerstand: 18,2 MΩ*cm) hergestellt und verwendete Glasgeräte zur Entfernung von oberflächenadsorbierten Ionen ausreichend vor Benutzung mit diesem gespült.

Sämtliche Metallfolien für die Verwendung als Absorber, Monitor und Präparationsträger wurden von der Firma Goodfellow Ltd. (Huntington, UK) bezogen. Tabelle 6 bietet eine Übersicht der verwendeten Chemikalien.

Tabelle 6: Übersicht der in dieser Arbeit genutzten Chemikalien.

Bezeichnung	Hersteller und Spezifikationen
Salzsäure	Merck ^a Suprapur, geeignet für IC
Salpetersäure	Merck ^a Suprapur, geeignet für IC
Schwefelsäure	Merck ^a Suprapur, geeignet für IC
DOWEX 50Wx8	Sigma Aldrich ^b , Kationenaustauscher H ⁺ -Form, 200-400 mesh
DOWEX 1x8	Sigma Aldrich ^b , Anionenaustauscher Cl ⁻ -Form, 100-200 mesh
Ebselen	Sigma Aldrich ^b
Kupfer(I)Jodid	Sigma Aldrich ^b
Benodanil	Sigma Aldrich ^b
1,10-Phenanthrolin	Sigma Aldrich ^b
Schwefel (Pulver)	Sigma Aldrich ^b , Reinheit 99,9 %
Arsen (Pulver)	Sigma Aldrich ^b , Reinheit 99,999 %
Kupfer (Pulver)	Sigma Aldrich ^b , Reinheit 99,99 %

Fortsetzung Tabelle 6: Übersicht der verwendeten Chemikalien.

Bezeichnung	Hersteller und Spezifikationen
Selen (Pulver)	Sigma Aldrich ^b , Reinheit 99,99 %
Kaliumcarbonat	Sigma Aldrich ^b
Benzol	Sigma Aldrich ^b
N,N-Dimethylformamid	Sigma Aldrich ^b
Methanol	Sigma Aldrich ^b
Acetonitril	Merck ^a
n-Hexan	Merck ^a
Ethanol	Merck ^a

a: Merck Chemie KGaA, Darmstadt, Deutschland

b: Sigma Aldrich Chemie GmbH, Schnellendorf, Deutschland

3.2 Messung von Radioaktivität

Sämtliche in dieser Arbeit bestimmten Radioaktivitäten beruhen auf γ -spektrometrischen Messungen. Für diese wurden Reinstgermanium-Detektoren (HPGe; High Purity Germanium) der Firma EG&G Ortec (Oak Ridge, Tennessee) verwendet. Zur Analyse und Auswertung der Spektren kam die Computersoftware GammaVision 6.01 von EG&G Ortec zur Anwendung. Dieses Programm ermittelt Gauß-förmige Kurven zur Annäherung eines Peaks innerhalb des γ -Spektrums [59].

Tabelle 7: Spezifikationen der verwendeten HPGe Detektoren.

Kenndaten	GEM10P4-70	GEM-30185	GEM-18185-P
HV	DSpec	659	DSpec
MCA / ADC	DSpec	919 Spectrum Master	DSpec
Verstärker	DSpec	672	DSpec
Auflösung (FWHM)*	1,59 keV	1,80 keV	1,66 keV
Relative Effizienz*	12,8 %	36,8 %	13,0 %
Peak-zu-Compton Verhältnis*	48,7 : 1	63:1	60,9 :1

*Bezogen auf den Photopeak einer ⁶⁰Co-Punktquelle bei 1,33 MeV.

Zur Bestimmung der Leistungsparameter der Detektoren (siehe Tabelle 7) diente der Photopeak des Radionuklids ^{60}Co bei 1,33 MeV. Die Energieauflösung ist durch die Halbwertsbreite (FWHM, Full Width at Half Maximum) gegeben; je niedriger die Halbwertsbreite, desto schärfer ist die Energieauflösung. Weiterhin wurde die relative Ansprechwahrscheinlichkeit bestimmt, welche auf die eines 7,5 cm hohen und 7,5 cm dicken NaI(Tl)-Kristalls bei einer ^{60}Co -Punktquelle im Abstand von 25 cm bezogen wurde [60]. Das Peak-zu-Compton Verhältnis spiegelt die Auflösungsfähigkeit des Detektors wider, um niederenergetische Gamma-Quanten in Gegenwart von hochenergetischen Quellen zu separieren. Es ist abhängig von der Energieauflösung.

3.2.1 Detektorkalibrierung

Alle genutzten Detektoren wurden hinsichtlich Energie und Effizienz kalibriert. Dazu wurden zertifizierte γ -Standards verwendet und die entsprechenden γ -Linien mit einer ausreichenden Zählstatistik von mindestens 10.000 Ereignissen gemessen. Die verwendeten γ -spektrometrischen Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Anschließend erfolgte die Zuordnung der jeweiligen Kanäle zur Energie. Die Ansprechwahrscheinlichkeit $\epsilon(E)$ wurde nach Gl. 20 für unterschiedliche Probenabstände i und Energien E bestimmt:

$$\epsilon_i(E) = \frac{A_{ist}}{A_{soll}} \quad (20)$$

mit A_{ist} : gemessenen Aktivität und

A_{soll} : theoretischen Aktivität zum Zeitpunkt der Messung .

Die Abhängigkeit der Ansprechwahrscheinlichkeit des jeweiligen Detektors zur zugehörigen Energie wurde mittels GammaVision 6.01 angepasst [59]. Abbildung 9 zeigt beispielhaft den Verlauf einer Effizienz-Kalibrierung.

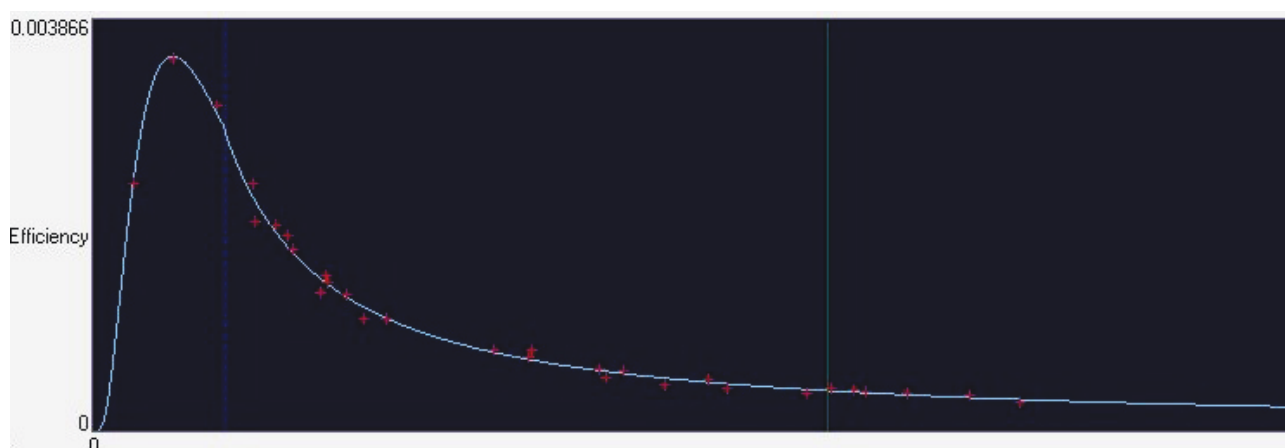


Abbildung 9: Beispiel einer Effizienzkalibrierung mittels GammaVision 6.01.

Tabelle 8: Übersicht der verwendeten γ -Standards zur Effizienz- und Energiekalibrierung.

Radionuklid	Hersteller und Nummer	Aktivität [kBq]*	γ -Linien [keV] (Intensität [%])
^{133}Ba	^a Amersham 1R194	$428,09 \pm 5 \%$	81,0 (34,10); 276,4 (7,16); 302,9 (18,33); 356,0 (62,05); 383,8 (8,94)
^{152}Eu	^b PTB 440-88	$13,83 \pm 5 \%$	121,8 (28,67); 244,7 (7,61);
	PTB 371-83	$356,00 \pm 5 \%$	344,3 (26,60); 411,1 (2,24); 444,0 (2,83); 778,9 (12,96); 867,4 (4,26); 964,1 (14,65); 1085,9 (10,24); 1112,1 (13,690)
^{60}Co	^a Amersham LY 369	$380,00 \pm 3 \%$	1173,2 (99,85); 1332,5 (99,98)
^{241}Am	^a Amersham LY 365	$437,00 \pm 3 \%$	59,5 (35,9)
^{226}Ra	^b PTB 404-84	$137,70 \pm 5 \%$	186,2 (3,59); 242,0 (7,25); 295,2 (18,42); 351,9 (35,60); 609,3 (45,49); 665,4 (1,53); 768,36 (4,89); 806,2 (1,26); 934,1 (3,11); 1120,3 (14,92); 1155,2 (1,63)
^{137}Cs	^a Amersham 1S298	$433,64 \pm 3 \%$	661,6 (85,10)

* zum Zeitpunkt der Zertifizierung

^a Amersham Ltd., Amersham, Großbritannien

^b Physikalisch Technische Bundesanstalt Braunschweig und Berlin, Deutschland

3.2.2 Unsicherheit der Effizienz der HPGe Detektoren

Sowohl die gemessene Aktivität A_{ist} als auch die theoretische Aktivität A_{soll} sind mit einer Unsicherheit behaftet, daher beträgt der Fehler der Effizienz nach Gauß:

$$\Delta \epsilon(E) = \epsilon(E) \cdot \sqrt{\left(\frac{\Delta A_{ist}}{A_{ist}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta A_{soll}}{A_{soll}}\right)^2} \quad (21)$$

Die Unsicherheiten der zur Kalibrierung verwendeten Standardpräparate sind in Tabelle 8 angegeben. Da der radioaktive Zerfall ein statistisches Phänomen ist, ergibt sich die Unsicherheit der gemessenen Aktivität über die Standardabweichung aus der Zählstatistik. Für eine große Zahl x an gemessenen Impulsen kann diese angenähert werden als:

$$\sigma = \Delta A_{ist} = \sqrt{x} \quad (22)$$

Für 10.000 Impulse ergibt sich somit eine statistische Abweichung von ~1 %.

Die Unsicherheiten der hieraus bestimmten $\epsilon(E)$ wurden über die durchschnittlichen Abweichungen der Effizienzkurven und den experimentell bestimmten Kalibrierpunkten erhalten.

3.2.3 Bestimmung der Radioaktivität mittels γ -Spektrometrie

Die Bestimmung der absoluten Aktivität A_0 einer Messprobe erfolgte nach Gl. 23:

$$A_0 = \frac{P}{I_E \cdot t_{live} \cdot \epsilon(E)} \quad (23)$$

mit P: Peakfläche der gemessenen Impulse,
 t_{live} : Messdauer mit Totzeitkorrektur,
 $\epsilon(E)$: Effizienz und
 I_E : Intensität der gemessenen γ -Linie.

Für Teilproben wurde die Aktivität $A_{0,ges}$ der Gesamtprobe nach Gl. 24 berechnet:

$$A_{0,ges} = A_{0,ali} \cdot \frac{V_{ges}}{V_{ali}} \quad (24)$$

mit $A_{0,ali}$: absoluten Aktivität des Aliquots,
 V_{ali} : Volumen des Aliquots und
 V_{ges} : Gesamtvolumen der Probe.

Um eine Vergleichbarkeit der Messproben untereinander zu erreichen, wurden sämtliche gemessene Radioaktivitäten auf einen Referenzzeitpunkt nach Gl. 25 korrigiert:

$$A_{0,ref} = A_0 \cdot e^{\lambda t_{cool}} \quad (25)$$

mit $A_{0,ref}$: Aktivität zum Referenzzeitpunkt,
 A_0 : Aktivität zum Zeitpunkt der Messung,
 λ : Zerfallskonstante des jeweiligen Radionuklids und
 t_{cool} : vergangene Zeit zwischen Referenzzeitpunkt und Messung.

Bei der Bestimmung von Reaktionswirkungsquerschnitten wurde als Referenzzeitpunkt das Ende der jeweiligen Bestrahlung (end of bombardment, EOB) gewählt.

Für Radionuklide mit einer Halbwertszeit in der gleichen Größenordnung wie die notwendige Messzeit wurde eine Zerfallskorrektur für die Abnahme der Aktivität während der Messung nach Gl. 26 vorgenommen:

$$A_{0,korr} = A_0 \cdot \frac{\lambda t_g}{(1 - e^{-\lambda t_g})} \quad (26)$$

mit $A_{0,korr}$: Aktivität zu Beginn der Messung und
 t_g : Gesamtzeit der Messung.

Sofern die Halbwertszeit gegenüber der Messzeit sehr groß war, wurde die Aktivität für die Dauer der Messung als konstant angenommen. Die zur Identifizierung und Quantifizierung der Radioaktivität verwendeten Zerfallsdaten sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9: Übersicht der zur γ -Spektrometrie verwendeten Zerfallsdaten, nach [32].

Nuklid	Halbwertszeit	γ -Energie [keV]	Intensität [%]
^{75}Se	119,7 d	136,0	58,3
		264,60	58,9
		279,54	24,99
		400,66	11,47
^{73}Se	7,1 h	67,03	78,0
		360,80	108
		765,07	0,14
^{74}As	17,77 d	595,85	59,0
		634,78	15,40
^{65}Zn	244,3 d	1115,60	50,6
^{62}Zn	9,3 h	548,35	15,3
		243,39	2,52
^{63}Zn	38,1 min	669,76	8,4
		962,17	6,6
^{61}Cu	3,33 h	373,30	2,15
		656,01	10,77

3.2.4 Unsicherheiten der Aktivitätsbestimmung

Die Gesamtunsicherheit einer Aktivitätsbestimmung ergab sich aus den Beiträgen der Unsicherheit der Effizienz $\epsilon(E)$, Intensität I_E , Messzeit t_{live} und gemessenen Impulse in der Peakfläche P nach Gl. 27. Eine Übersicht der einzelnen Beiträge ist in Tabelle 10 gegeben.

$$\Delta A_0 = A_0 \cdot \sqrt{\left(\frac{\Delta \epsilon(E)}{\epsilon(E)}\right)^2 + \left(\frac{\Delta I_E}{I_E}\right)^2 + \left(\frac{\Delta P}{P}\right)^2 + \left(\frac{\Delta t_{\text{live}}}{t_{\text{live}}}\right)^2} \quad (27)$$

Hierbei erfolgte der größte Beitrag zur Gesamtunsicherheit durch die Effizienz. Diese lag bereits aufgrund der Unsicherheiten der verwendeten Standardpräparate in der Größenordnung von 3 bis 5 %. Die statistische Unsicherheit der Peakflächenbestimmung

lag zwischen 0,1 und 5 %, da hier insbesondere bei sehr schwachen Messproben eine praktikable Messzeit zu Lasten der Zählstatistik gewählt wurde. Da bei den Messungen auf eine geringe Totzeit geachtet wurde, liegt die Unsicherheit für die Messzeiten bei unter 0,1 %.

Tabelle 10: Übersicht der Unsicherheiten und deren Größe für die Aktivitätsbestimmung.

Herkunft der Unsicherheit	Größenordnung
Effizienz $\epsilon(E)$	3-5 %
Intensität I_E	0,1-2 %
Messzeit (t_{live})	<0,1 %
Peakfläche P	<0,1-5 %
Gesamt	3,5-7,5 %

3.3 Bestrahlungsexperimente

Zur Produktion der jeweiligen Radionuklide und zur Messung der Reaktionswirkungsquerschnitte wurden Bestrahlungen an den nachfolgend näher beschriebenen Zyklotronen durchgeführt.

3.3.1 Bestrahlungen am Baby-Cyclotron BC1710

Das Baby-Zyklotron BC1710 des INM-5 von der Firma Japan Steel Works wird für die Routineproduktion medizinisch relevanter Radionuklide eingesetzt, insbesondere zur Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ mit ^{18}O -angereicherten Wassertargets. Dabei ist es in der Lage, Protonen auf 17 und Deuteronen auf 9 MeV zu beschleunigen. Zusätzlich verfügt es über eine Targetwechselstation (siehe Abb. 10), welche es ermöglicht, an der gleichen Beamline auch Gas- und Feststofftargets einzusetzen.

Die Produktionsbestrahlungen von ^{75}Se erfolgten an einem Schrägtargethalter aus Kupfer (siehe Abb. 11), bei dem der Protonenstrahl in einem Winkel von ca. 20° auf das Target trifft. Zur Kühlung diente ein Wassergegenstrom, welcher auch bei den konventionellen Hohlrohr-Stapelhaltern Anwendung findet.

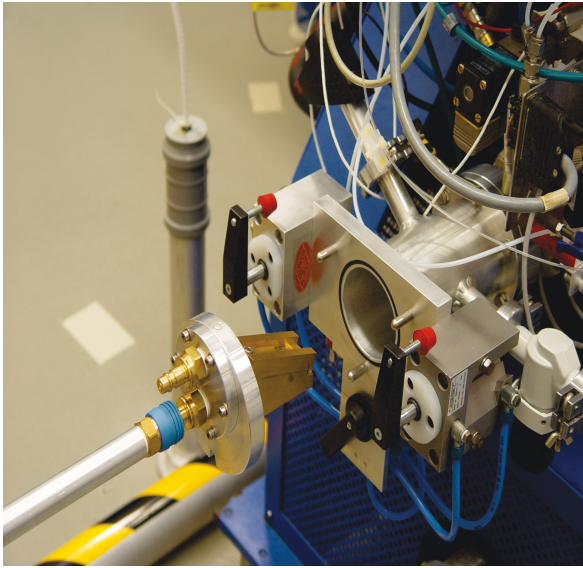


Abbildung 10: Festkörperposition der Targetwechselstation am BC1710.

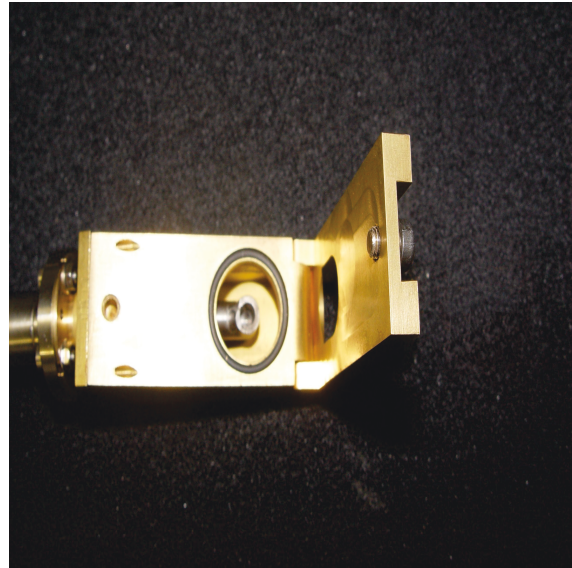


Abbildung 11: Schrägtargethalter für Produktionsbestrahlungen am BC1710.

3.3.2 Bestrahlungen am Isochron-Zyklotron JULIC

Das Isochron-Zyklotron JULIC des Forschungszentrum Jülich dient als Vorbeschleuniger des Cooler-Synchotrons COSY. Es ist in der Lage, Protonen auf 45 MeV Energie zu beschleunigen. Für Bestrahlungsexperimente besteht die Möglichkeit, Targets an einer externen und an einer internen Beamline des Zyklotrons zu bestrahlen.

Für Bestrahlungen an der externen Beamline wurden Hohlrohr-Stapelhalter aus Kupfer verwendet, welche durch Wassergegenstrom gekühlt wurden (siehe Abb. **12** und **13**). Mittels Druckluft kann hier eine zusätzliche Kühlung erfolgen, um höhere Strahlströme nutzen zu können.

Für die interne Beamline wurde ein Targethalter verwendet wie er in Abbildung **14** gezeigt ist. Dieser besteht aus Aluminium und ist auf einem massiven Kupferkopf montiert. Dadurch wird zusammen mit einer 2π Wasserkühlung eine effiziente Wärmeabfuhr ermöglicht.

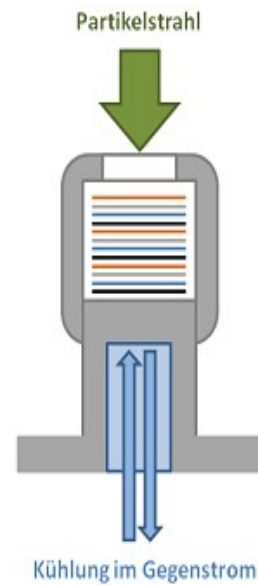


Abbildung 12: Externe Beamline des Isochronenzyklotrons JULIC.

Abbildung 13: Querschnitt-Skizze eines Hohlrohr Stapel-Halters mit Folienstapel, entnommen aus [61].

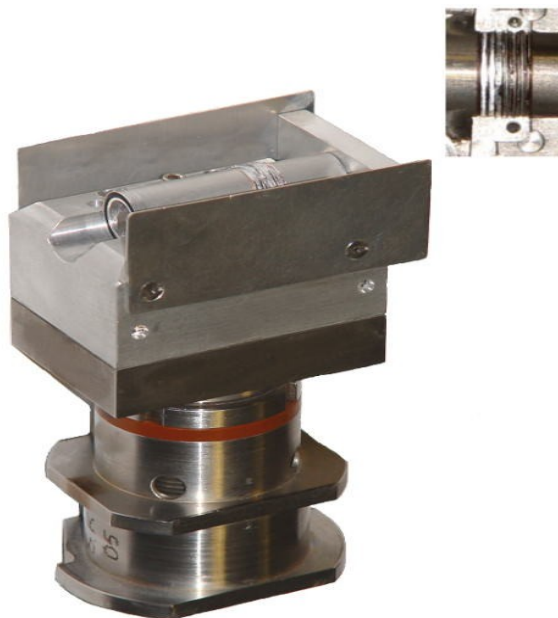


Abbildung 14: Targethalter für interne Bestrahlung am JULIC, nach [62].

3.4 Bestimmung von Reaktionswirkungsquerschnitten

Zur Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte $\sigma(E)$ wurden dünne Targets aus elementarem Arsen präpariert (siehe 3.4.2) und über Monitorreaktionen der Teilchenfluss sowie die Ein- und Austrittsenergien der Geschossteilchen ermittelt. Der Reaktionswirkungsquerschnitt σ , zu einer gegebenen Projektilenergie E ergibt sich nach Gl. 28:

$$\sigma(E) = \frac{A_{EOB}}{\phi \cdot N_a (1 - e^{-\lambda t})} \quad (28)$$

mit A_{EOB} : Aktivität zum Ende der Bestrahlung,
 N_a : Zahl der Targetkerne,
 ϕ : Teilchenfluss und
 t : Bestrahlungsdauer.

3.4.1 Energie und Flussbestimmung

Theoretische Energieabschätzung

Zur theoretischen Abschätzung der Ein- und Austrittsenergien innerhalb eines bestrahlten Folienstapels wurde der Computercode STACK verwendet. Dieser basiert auf der Abbremsung der Geschossteilchen in Materie nach Gl. 10, welche in Kapitel 1.7 erläutert wurde.

Experimentelle Energiebestimmung

Da das Verhältnis der Reaktionswirkungsquerschnitte von zwei evaluierten Monitorreaktionen und das Verhältnis der gebildeten Radioaktivitäten direkt voneinander abhängen, wurde die durchschnittliche Projektilenergie E innerhalb einer Monitorfolie nach Gl. 29 bestimmt.

$$E = \frac{\sigma_1}{\sigma_2} = \frac{A_1}{A_2} \cdot \frac{(1 - e^{-\lambda_1 t})}{(1 - e^{-\lambda_2 t})} \quad (29)$$

mit $\sigma_{1,2}$: Reaktionswirkungsquerschnitt der Kernreaktion 1, 2 und
 $\lambda_{1,2}$: Zerfallskonstante des gebildeten Nuklids 1, 2.

Dazu wurden 25 µm dicke Kupferscheiben als Monitorfolien verwendet. Tabelle 11 gibt eine Übersicht der für die Fluss- und Energiebestimmung verwendeten Kernreaktionen.

Bestimmung des Strahlstroms

Der Strahlstrom wurde über die gebildete Aktivität eines Monitornuklides zum Ende der Bestrahlung bestimmt. Bei bekannter Eintrittsenergie und bekanntem Wirkungsquerschnitt der Monitorreaktion ergibt sich der Strahlstrom nach Gl. 30:

$$\phi = \frac{A_{EOB}}{\sigma(E) \cdot N_a (1 - e^{-\lambda t})} \quad (30)$$

Zusätzlich wurde der nominale Strom während der Bestrahlung über einen Faraday-Cup ermittelt und mit dem über die Monitorfolien bestimmten Strahlstrom verglichen.

Tabelle 11: Verwendete Monitorreaktionen für Energie- und Flussbestimmungen.

Kernreaktion	Halbwertszeit	γ -Linien [keV] , (Intensität [%])	geeigneter Energiebereich [MeV]
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{62}\text{Zn}$	9,26 d	548,38 (15,2) 569,70 (25,7)	15-50
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{63}\text{Zn}$	38,1 min	669,76 (8,4) 962,17 (6,6)	4-50
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{65}\text{Zn}$	244,1 d	1115,52 (50,75) 282,96 (12,2)	2-100
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{61}\text{Cu}^a$	3,33 h	373,05 (2,15) 656,01 (10,77)	25-50

^a Bestimmung der Anregungsfunktion nach [61].

3.4.2 Präparation von dünnen ^{75}As Targets

Zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,xn)^{73,75}\text{Se}$ und $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Kernreaktionen wurden dünne, hochreine (99,999 %) Sedimente aus Arsen als Targets verwendet. Zu deren Präparation wurde 1 ml einer ethanolischen Suspension bestehend aus 1 g Arsenpulver und 20 ml Ethanol in einer Zelle auf eine Aluminiumfolie von 50 µm

Dicke und 14 mm Durchmesser sedimentiert. Nach vollständiger Verdunstung des Ethanols wurde das homogene Sediment zum Schutz vor mechanischer Belastung mit einer Aluminiumfolie (Abdeckfolie) von 20 μm Dicke und 15 mm Durchmesser umschlossen und unter Argon-Atmosphäre gelagert, um Oxidationsprozesse zu vermeiden. Auf diese Weise ließen sich dünne Targets mit einer Arsenbeladung von etwa 12 bis 40 mg Arsen herstellen. Vor Verwendung in den jeweiligen Bestrahlungen wurde die Gewichtskonstanz der Sedimente durch Wägung geprüft.

3.4.3 Unsicherheiten bei der Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte

Die Unsicherheiten der Energie- und Teilchenstrombestimmungen liefern die größten Beiträge zur Gesamtunsicherheit der Reaktionswirkungsquerschnitte. Zusätzlich sind die Homogenität der verwendeten Targets und Bestimmung der jeweiligen Aktivitäten der gebildeten Radionuklide weitere Unsicherheitsfaktoren.

Unsicherheit der Projektilenergie

Die maximale Energie der Projektilen ist vom jeweilig verwendeten Zyklotron abhängig, unterliegt jedoch apparativen Schwankungen. Diese liegen für gewöhnlich im Bereich von 0,2 MeV [63]. Mit den bekannten Maximalenergien der verwendeten Zyklotrone und der Unsicherheit der Eingangsenergie wurde mittels Gl. 10 die Energiedegradierung innerhalb des bestrahlten Stapels und dessen Unsicherheit bestimmt. Diese nimmt jedoch mit zunehmender Energiedegradierung und damit Stapelgröße zu, sodass teilweise eine Energieunsicherheit von 1 MeV entsteht. Zur Erhöhung der Genauigkeit wurden Monitorfolien (siehe 3.4.1) verwendet und die jeweilige Projektilenergie innerhalb der im Folienstapel befindlichen Monitorfolie über die gebildeten Isotopenverhältnisse der Monitornuklide nach Gl. 29 bestimmt. Auf diese Weise ließ sich die Energiedegradierung ausgehend von jeder Monitorfolie bestimmen, wodurch eine Energieunsicherheit für Protonenbestrahlung ohne Berücksichtigung der Energieaufspaltung des Strahles beim Durchgang von Materie (Straggling) von nur 0,2 bis 0,3 MeV resultierte.

Unsicherheit des Teilchenstroms

Die Unsicherheit des Teilchenstroms ist nach Gl. 30 im Wesentlichen von der Genauigkeit

der Aktivitätsbestimmung des gebildeten Monitornuklids abhängig. Diese betrug je nach Effizienz, Zählstatistik und Unsicherheit der tabellierten Wirkungsquerschnitte der Monitorreaktionen zwischen 3,5 und 9 %. Die Unsicherheit des Teilchenstroms unter Nutzung des Faraday-Cups unterliegt systematischen Ungenauigkeiten, da hier über Kondensatorplatten der Strahlstrom durch Ausnutzung der Faraday-Gleichung bestimmt wird. Hierbei können auch andere elektrostatische Phänomene und nicht nur die eintreffenden Projektiladungen einen Einfluss haben.

Gesamtunsicherheit

Aus den oben genannten und den präparativen Unsicherheiten ergeben sich für die Reaktionswirkungsquerschnitte die in Tabelle 12 aufgelisteten Unsicherheiten.

Tabelle 12: Übersicht der Unsicherheiten zur Reaktionswirkungsquerschnittsbestimmung.

Quelle der Unsicherheit	Größenordnung
Projektilenergie	0,2 bis 0,3 MeV
Teilchenstrom	3,5 – 9 %
Aktivitätsbestimmung des Monitornuklids	3,5 – 7,5 %
Massenbestimmung der Sedimente	< 0,1 %
Homogenität der Sedimente	0,2 – 2 %
Gesamt	5-12 %

3.5 Produktionsbestrahlungen von $^{75,73}\text{Se}$

Nachfolgend werden die Präparation der Produktionstargets und die Bestrahlungsparameter der jeweiligen Produktion beschrieben und erläutert. Die Produktionsbestrahlungen erfolgten am Baby-Zyklotron BC1710 und am Isochronzyklotron JULIC, welche oben bereits vorgestellt wurden (vgl. 3.3.1 und 3.3.2).

3.5.1 Darstellung der Cu_3As -Legierung und Präparation des Targetmaterials

Zur Darstellung der für Produktionsbestrahlungen genutzte Cu_3As -Legierung wurden 7,6 g

(120 mmol, 3 äq) Kupferpulver mit einem Reinheitsgrad von 99,99 % und 3 g Arsenpulver (40 mmol, 1 äq) mit einem Reinheitsgrad von 99,999 % homogenisiert und in eine Quarzglasampulle überführt. Nach deren Evakuierung wurde die Cu_3As -Legierung durch Schmelzen der Metalle bei 950°C für 10 min im Muffelofen erhalten. Anschließend wurde die Legierung in Eiswasser durch langsames Eintauchen abgekühlt.



Abbildung 15: Cu_3As Legierung und zuge schnittene Targetscheibe.

Die so erhaltene silbrig glänzende Legierung (Abb. **15**) wurde zur weiteren Verwendung in 0,9 mm dicke und 10 mm durchmessende Scheiben mit Hilfe einer Diamantsäge zuge schnitten. Um Oxidationsprozesse zu unterbinden, erfolgte die weitere Lagerung unter Argon-Atmosphäre.

3.5.2 Präparation und Bestrahlung von Cu_3As zur Produktion von ^{75}Se

Die Produktion von ^{75}Se erfolgte am Baby-Zyklotron BC1710. Dazu wurde die zuge schnittene Cu_3As -Legierung auf einem Kupferhalter durch Aufschmelzen mittels Wasserstoffflamme fixiert, in einem Schrägtargethalter befestigt und bei einem Strahlstrom von 0,5 bis 1 μA für 5 bis 10 Stunden mit Protonen von ca. 17 MeV Energie bestrahlt. Die Kühlung erfolgte von der Rückseite mittels Wasserstrahl im Gegenstrom. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde eine Abklingzeit von mindestens 4 Stunden eingehalten, um kurzlebige Nebenprodukte vollständig zerfallen zu lassen.



Abbildung 16: Auf einem Kupferhalter fixierte Cu_3As -Legierung zur ^{75}Se Produktion am BC 1710.

3.5.3 Präparation und Bestrahlung von Cu_3As -Targets zur Produktion von ^{73}Se

Die Produktionsbestrahlungen von ^{73}Se erfolgten an der externen Beamline des JULIC (vgl. 3.3.2), bei einem Strahlstrom von $1\ \mu\text{A}$ und einer Strahlzeit von 1 h. Um kurzlebige Nebenprodukte zerfallen zu lassen, wurde eine Abklingzeit von 2 h eingehalten.

Pro Produktionsbestrahlung wurden zwei zugeschnittene Targetscheiben der Kupfer-Arsenlegierung verwendet. Diese wurden in einem Stacked-Foil Arrangement in einem Hohlrohr-Stapelhalter mit 15 mm Durchmesser platziert. Zur Stabilisierung gegen Verrutschen wurden Aluminiumringe mit 10,1 mm innen und 15 mm Außendurchmesser verwendet, in deren Mitte die Targetscheiben eingelegt wurden. Aluminiumabsorber wurden zur Energiedegradierung der Geschossteilchen verwendet, der Beamstop erfolgte ebenfalls mit Aluminiumabsorbern. Zur Bestimmung der Eintritts- und Austrittsenergie wurden Monitorfolien aus Kupfer genutzt. Tabelle 13 verdeutlicht eine typische Stapel-Anordnung und den zu erwartenden Energiebereich der Projektilteilchen bei einer Produktionsbestrahlung.

Tabelle 13: Stapelanordnung zur Produktion von ^{73}Se an der externen Beamline des JULIC. Alle aufgeführten Folien besitzen einen Durchmesser von 15 mm.

Nr.	Bezeichnung	Anzahl	Dicke je Folie [μm]	Energiebereich [MeV]
1	Cu-Monitor	1	25	45,0 \rightarrow 44,9
2	Al-Degrader	20	250	44,9 \rightarrow 40,5

Fortsetzung Tabelle 13: Stapelanordnung zur Produktion von ^{73}Se an der externen Beamline des JULIC. Alle aufgeführten Folien besitzen einen Durchmesser von 15 mm.

Nr.	Bezeichnung	Anzahl	Dicke je Folie [μm]	Energiebereich [MeV]
3	Cu-Monitor	1	25	40,5 \rightarrow 40,4
5	Cu_3As -Target	1	900	40,4 \rightarrow 35,0
6	Al-Trennfolie	1	20	35,0 \rightarrow 34,9
7	Cu_3As -Target	1	900	34,9 \rightarrow 26,5
9	Cu-Monitor	1	25	26,5 \rightarrow 26,4
11	Al-Beamstop	2	500	26,4 \rightarrow 0,0

3.6 Ionenchromatographische Isolierung von Radioselen aus Cu_3As -Targets

Auf Vorarbeiten [64] basierend wurde eine nasschemische Aufarbeitung der Protonenbestrahlten Cu_3As -Targets verfolgt und weiter optimiert. Dabei wurde in einem zweistufigen Trennprozess mittels ionenchromatographischer Harze zunächst die makroskopische Menge an Kupfer zusammen mit n.c.a. Radiozink von n.c.a. Radioselen und Arsenmengen abgetrennt. Anschließend wurde n.c.a. Radioselen aus dem geträgerten Radioarsen isoliert. Nachfolgend werden die verwendeten ionenchromatographischen Harze und die Bestimmung der optimierten Trennbedingungen erläutert und beschrieben.

3.6.1 Verwendete ionenchromatographische Harze

Die verwendeten ionenchromatographischen Harze basieren auf einem polymerisierten Styrol-Grundgerüst, welches mittels Divinylbenzol vernetzt ist. Ihre jeweiligen Spezifikationen sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Das Austauscherharz DOWEX 50Wx8 ist mit Sulfonsäuregruppen funktionalisiert, welches Kationenaustausch ermöglicht. Das Austauscherharz DOWEX 1x8 ist mit Aminogruppen funktionalisiert, welche einen Anionenaustausch ermöglichen.

Vor ihrer jeweiligen Verwendung wurde das Kationenaustauscherharz mit 12 M bzw. das Anionenaustauscherharz mit 9 M Salzsäure gewaschen bis die Waschlösung keine Färbung mehr aufwies. Anschließend wurde das Harz mit Reinstwasser solange gespült,

bis die Waschlösung einen pH-Wert von 7 aufwies. Eine Trocknung erfolgte im Falle des Kationenaustauschers bei 60°C für 24 h. Aufgrund der höheren Temperaturempfindlichkeit des Anionenaustauschers wurde dieses nur an der Luft über einen Zeitraum von 72 h getrocknet.

Tabelle 14: Spezifikationen der verwendeten Ionenaustauscherharze.

	DOWEX 50Wx8	DOWEX 1x8
Typ	Kationenaustauscher	Anionenaustauscher
Austauscherfunktion	$-\text{SO}_3^-$	$-\text{NR}_3^+$
Gegenion	H^+	Cl^-
Kapazität [meq/ml]	1,7	1,2
Partikelgröße [mesh]	100-200	100-200
Vernetzung (%Divinylbenzol)	8	8

3.6.2 K_D -Wertbestimmung des Systems n.c.a Se/As an DOWEX 1x8 mit HNO_3

Zur Optimierung der ionenchromatographischen Isolierung von n.c.a. Radioselen wurden Verteilungskoeffizienten K_D von Radioselen, Radiozink und Arsen für DOWEX 1x8 bei Salpetersäurekonzentrationen von 0,005 bis 0,1 M bestimmt.

Probenpräparation

Für jedes Konzentrationsexperiment wurden drei Proben und eine Blindprobe, welche kein Harz enthielt, identisch hergestellt und der jeweilige Verteilungskoeffizient nach Gl. 16 bestimmt. Dazu wurden 70 bis 80 mg des getrockneten Anionenaustauscherharzes DOWEX 1x8 mit 1 ml der jeweiligen Salpetersäurekonzentration für 24 h konditioniert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 50 μL einer ca. 5,7 kBq ^{75}Se , 4,7 kBq ^{65}Zn und 0,6 kBq ^{74}As enthaltenden 0,1 M salzsauren Lösung (siehe 3.6.3). Nach ca. 48 h Äquilibrieren auf einer Schüttelplatte wurde 0,5 mL der überstehenden Lösung abgenommen und über γ -spektrometrische Messung die Konzentrationsverteilung von ^{75}Se , ^{65}Zn und ^{74}As zwischen Lösung und Harz bestimmt.

Bestimmung der Verteilungskoeffizienten, Trennfaktoren und deren Unsicherheiten

Die Bestimmung des Verteilungskoeffizient K_D erfolgte über die Bildung des Mittelwertes der Einzelmessungen K_i .

$$K_D = \frac{\sum_{i=1}^n K_i}{n} \quad (31)$$

Die Unsicherheit des gemittelten Verteilungskoeffizienten ergab sich über den mittleren Fehler des Mittelwertes [65].

$$\Delta \bar{K}_D = \Delta \bar{x} = t \cdot \frac{s}{\sqrt{[n]}} = t \cdot \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (32)$$

- mit
- n: Zahl an Messpunkten,
 - t: Korrekturfaktor für kleine n (tabelliert [65]),
 - s: Streuung der Messpunkte,
 - \bar{x} : Mittelwert und
 - x_i : Wert der Einzelmessung.

Der Trennfaktor α ergibt sich aus dem Verhältnis der Verteilungskoeffizienten.

$$\alpha = \frac{K_{D,a}}{K_{D,b}} \quad (33)$$

Nach Gauß ergab sich dessen Unsicherheit zu:

$$\Delta \alpha = \alpha \cdot \sqrt{\left(\frac{\Delta K_{D,a}}{K_{D,a}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta K_{D,b}}{K_{D,b}}\right)^2} \quad (34)$$

3.6.3 Targetaufarbeitung

Die bestrahlten Cu_3As -Targets wurden in 10 ml 12 M Salzsäure durch Zugabe von 4 ml Wasserstoffperoxid (35%ig) bei 60°C unter Rühren innerhalb von 20 bis 60 min gelöst. Anschließend wurde die Lösung vollständig eingeeengt und der Rückstand in 3 ml 0,1 M Salzsäure aufgenommen.

Zur Verfahrensentwicklung und für ionenchromatographische Untersuchungen wurde eine Stammlösung von 10 ml durch Verdünnung des aufgenommenen Rückstandes mit Reinstwasser hergestellt. Von dieser wurden zwischen 1 bis 3 ml je Experiment verwendet.

3.6.4 Charakterisierung der Trennsäulen

Die Isolierung des Radioselens erfolgte mit Hilfe von Glassäulen, welche mit dem jeweiligen Austauscherharz befüllt waren. In Tabelle 15 sind die wichtigsten Parameter der verwendeten Trennsäulen zusammengefasst. Ein auf die Säule aufgeschmolzenes Vorratsgefäß von 100 ml erlaubte die Trennung in der Regel ohne ein zusätzliches Nachfüllen von Laufmittel, wodurch Verwirbelungen der oberen Harzschichten vermieden wurden.

Tabelle 15: Charakteristiken der verwendeten Trennsäulen zur Isolierung von Radioselen.

	Kationenaustauscher	Anionenaustauscher
Innerer Durchmesser	1,5 cm	1,5 cm
Säulenlänge	20 cm	20 cm
Füllhöhe	19 cm	19,5 cm
Art des Harzes	DOWEX 50Wx8	DOWEX 1x8
Gewicht Harz (getrocknet)	20 g	25 g
Laufmittel	0,1 M HCl	0,005 M HNO ₃
Laufgeschwindigkeit	1,6 ml/min	0,6 ml/min

3.6.5 Isolierung von n.c.a. Radioselen

Die Isolierung von n.c.a. Radioselen erfolgte in zwei Stufen. Zunächst wurden 1-3 ml der Ausgangslösung mittels der Kationenaustauschersäule von den kationischen Spezies Cu²⁺ und Zn²⁺ mittels 0,1 M Salzsäure als Laufmittel befreit. Dazu wurden jeweils Fraktionen pro 5 min entnommen und γ -spektrometrisch gemessen. Die Radioselen-haltigen Fraktionen wurden vereint und vollständig eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand mit 2 ml 0,005 M HNO₃ aufgenommen. Zur Isolierung des Radioselens wurde die Lösung auf den

Anionenaustauscher gegeben und unter Verwendung von 0,005 M Salpetersäure als Laufmittel pro 10 min eine Fraktion entnommen. Die erhaltenen Fraktionen wurden γ -spektrometrisch zur Bestimmung der jeweiligen Aktivitäten vermessen. Die Radioselen enthaltenden Fraktionen wurden vereint und mit 2 ml Hydrazin (35%ig in H₂O) reduziert. Anschließend wurde das Lösungsmittel vollständig verdampft und der Rückstand in 1 ml 0,1 M HCl aufgenommen.

Die nachfolgende Extraktion n.c.a. Radioselens erfolgt in 15 ml Benzol mittels Rückflussextraktion zur weiteren Verwendung bei der Ebselensynthese (siehe Abschnitt 3.8).

3.6.6 Dünnschicht-Chromatographische Untersuchung von H₂SeO₄ und Ph-HSO₃

Bei der Durchführung des ersten Trennschrittes, wie oben genannt, war eine irreversible Fixierung von geringen Mengen des Radioselens auf dem Austauscherharz zu beobachten. Zur Untersuchung der Reaktion wurden in 20 ml H₂O 101 mg Benzolsulfonsäure gelöst und mit 0,5 ml einer 0,05 M Selensäure für 1 h gerührt. Anschließend erfolgte über eine Dünnschicht-Chromatographie (DC) mit MeOH/H₂O 60:40 (V/V) als Laufmittel eine Bestimmung des R_f Werts des möglichen Reaktionsprodukts. Unter gleichen Bedingungen wurden zuvor die zugehörigen R_f Werte der in Tabelle 16 aufgelisteten Verbindungen ermittelt.

Tabelle 16: Übersicht der ermittelten R_f-Werte der über DC untersuchten Verbindungen. Laufmittel: MeOH/H₂O, 60:40 (v/v).

Verbindung	R _f -Wert
Benzolsulfonsäure	0,71
Selensäure	0,66
Selenigesäure	0,57
Reaktionsprodukt	0,69

3.6.7 Unsicherheiten der ionenchromatographischen Abtrennung

Die Unsicherheiten für die ionenchromatographische Abtrennung ergeben sich aus den Unsicherheiten der Laufgeschwindigkeiten der Trennsäulen, der Zeitunsicherheit bei der

Fraktionsentnahme und der Aktivitätsbestimmung der einzelnen Radionuklide. Für die Laufgeschwindigkeiten ergeben sich Abweichungen von 0,01 ml/min und tragen damit nur geringfügig zur Gesamtunsicherheit bei. Die Zeitunsicherheit beläuft sich auf 1-2 s, was einer Unsicherheit von 0,3 bis 0,6 % entspricht. Die Aktivitätsunsicherheit ergibt sich wie in Abschnitt 3.4.3 beschrieben, wobei zusätzlich die Volumenunsicherheit für die verwendeten Aliquote berücksichtigt werden muss. Bei der Bestimmung der Verteilungskoeffizienten wurden die Unsicherheiten der Harz-Einwaage und die Volumenunsicherheit beim jeweiligen Pipettieren berücksichtigt. Die verwendeten Mikropipetten wurden daher durch gravimetrische Messungen evaluiert und ihre Volumenunsicherheiten sind in Tabelle 17 zusammengefasst

Tabelle 17: Verwendete Mikropipetten und ihre Volumenunsicherheiten.

Bezeichnung der Pipette	Volumenbereich [μ l]	Volumenunsicherheit [μ L]
Eppendorf 1000	100 - 1000	2,0
Eppendorf 250	10 - 250	0,8
Eppendorf 5	1 - 2,5	0,02

3.7 Ionenchromatographische Untersuchungen von Radioselen und Arsen

Die Bestimmung der ionischen Spezies bei der Isolierung des Radioselens und der jeweiligen Quantifizierung inaktiver Bestandteile erfolgten mittels des Ionenchromatographen 882 Compact plus der Firma Metrohm. Zur Auswertung der erhaltenen Chromatogramme wurde die Software MagIC Net 2.2 verwendet. Die Detektion der ionischen Spezies erfolgte über einen Leitfähigkeitsdetektor sowie einen NaI-Kristalldetektor. Bei Proben mit zu geringen Aktivitäten für die Online-Detektion wurde über Fraktionsentnahmen bei den gegebenen Retentionszeiten und anschließende γ -spektrometrische Messungen eine Zuordnung der trägerarmen Bestandteile zum Ionenchromatogramm durchgeführt.

3.7.1 Methodenentwicklung zur Speziation von Selenit, Selenat und Arsenat

Zur Entwicklung einer geeigneten Methode der Speziation und Quantifizierung wurde die

für Methodenentwicklung geeignete ionenchromatographische Säule Metrosep A Supp 5 250/4,0 verwendet. Bei dieser handelt es sich um eine Anionenaustauschersäule mit einem Grundgerüst aus Polyvinylalkohol und quaternären Ammoniumgruppen als Austauscherfunktion.

Für diese wurde als Eluent eine wässrige Lösung mit Carbonat/Hydrogencarbonat in variierender Zusammensetzung verwendet. Für die optimale Peakauflösung zwischen den relevanten Spezies wurde eine Mischung aus 3,2 mM Hydrogencarbonat und 2,2 mM Carbonat ermittelt und für die ionenchromatographischen Untersuchungen eingesetzt. Diese erfolgten bei einer Flussgeschwindigkeit von 0,7 ml/min und einem Druck von max. 13,65 MPa bei Raumtemperatur.

3.7.2 Kalibrierung des Ionenchromatographen

Sowohl für die Methodenentwicklung als auch für die spätere Speziation wurden die in Tabelle 18 genannten Anionenstandards zur Kalibrierung verwendet. Dazu wurden je Anionenspezies mindestens drei Kalibrierpunkte durch entsprechende Verdünnungsreihen ermittelt. Abbildung 17 zeigt beispielhaft ein Chromatogramm des Multianionenstandards zur Bestimmung der Retentionszeiten.

Tabelle 18: Übersicht der verwendeten Standardanionen zur Kalibrierung.

Anionen	Konzentration [mg/L]	Hersteller
Cl^-	1001 ± 4	Fluka
SeO_3^{2-}	1000 ± 2	Merck
NO_3^-	1000 ± 4	Fluka
H_2PO_4^-	$10 \pm 0,2$	Fluka
H_2AsO_4^-	1000 ± 3	Merck
H_2AsO_3^-	998 ± 2	Merck
SO_4^{2-}	1000 ± 2	Fluka
Multianionenstandard		
F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , HPO_3^{2-} , SO_4^{2-}	1000 ± 2	Fluka

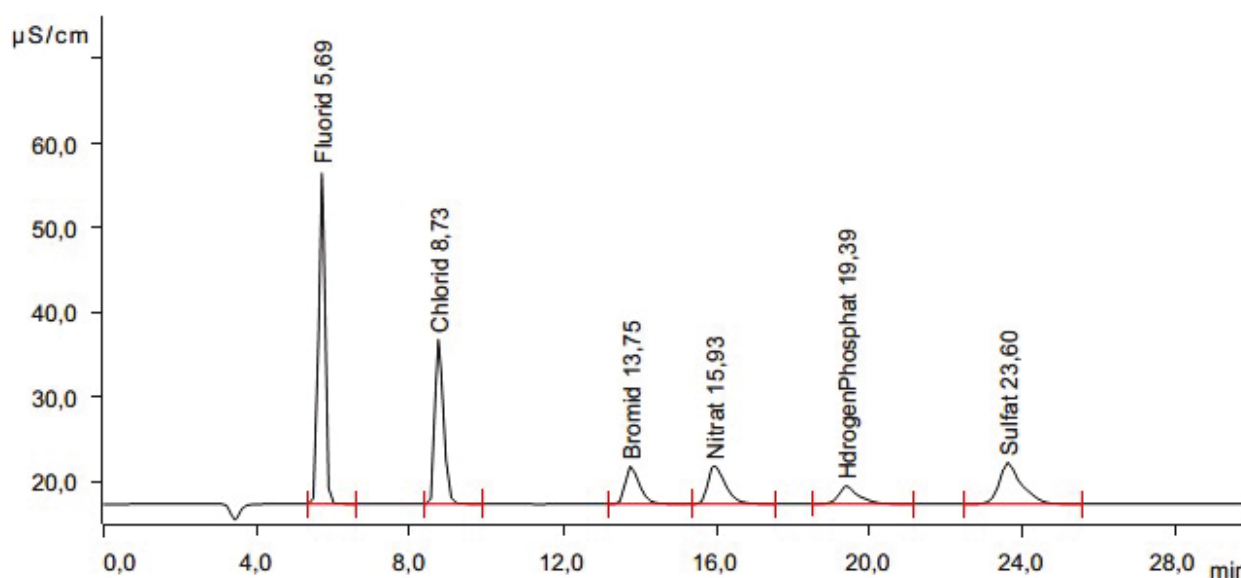


Abbildung 17: Ionenchromatogramm für den verwendeten Multianionenstandard. Laufmittel 3,2mM/2,2mM Hydrogencarbonat/Carbonat, Laufgeschwindigkeit 0,7 ml/min, Trennsäule Metrosep A Supp 5 250/4,0.

3.7.3 Bestimmung von Selen- und Arsenspezies mittels Ionenchromatographie

Die Bestimmung der am Ende der n.c.a. Radioselen Isolierung jeweils vorliegenden Spezies erfolgte durch die Bestimmung der zugehörigen Retentionszeiten der Standardlösungen und der untersuchten Proben. Da identische Spezies sich gleich verhalten, kann über die Bestimmung der k' eine Identifizierung der ionischen Spezies vorgenommen werden.

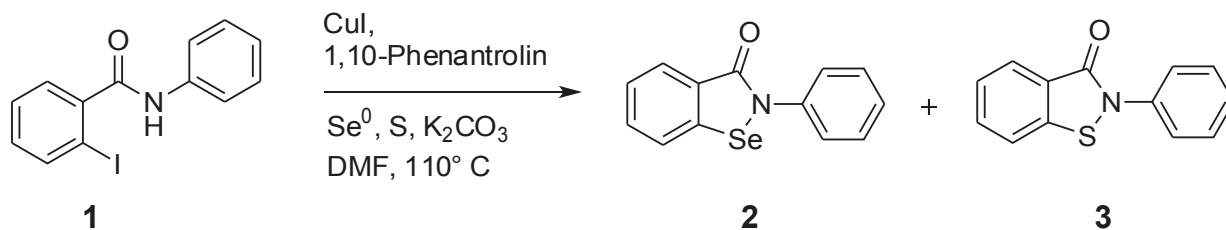
Zur Probenpräparation wurden aus den zu untersuchenden Fraktionen Teilproben von 0,5 ml entnommen und auf 1 ml mit Reinstwasser verdünnt, um eine Überladung der Trennsäule zu verhindern. Bei Proben mit zu geringer Radioaktivität an ^{75}Se für eine direkte Online-Messung in der Chromatographiesequenz wurde zu den entsprechenden Retentionszeiten das Eluat aufgefangen und die ^{75}Se Aktivität γ -spektrometrisch bestimmt.

3.8 Synthese von Ebselen

Nachfolgend wird die Syntheseroute zur Darstellung von Ebselen sowie die Variation der Synthesestrategie und die entsprechenden chromatographischen Analysen erläutert. Die

Synthese von Ebselen erfolgte nach der Methode von Helfer et al. [43], wobei die Isolierung des Radioselens nach der hier vorgestellten ionenchromatographischen Methode erfolgte (siehe 3.6).

3.8.1 Kupfer-katalysierte Eintopfsynthese des Ebselens



Inaktive Synthese

In einem 5 ml Wheaton V-Vial wurden 20 μmol CuI (0,56 μeq) mit 20 μmol 1,10-Phenanthrolin (0,56 μeq) in 0,6 mL wasserfreiem DMF für 20 min bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach Bildung des aktiven Kupferkomplexes als orangebraune Suspension wurde diese zu einer in einem 5 mL Spitzkolben vorgelegten Mischung aus 36 μmol Benodanil **1** (1 μeq), 33 μmol Schwefelpulver (0,92 μeq) und 36 μmol getrocknetem K_2CO_3 -Pulver (1 μeq) hinzugefügt. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden anschließend 36 μmg Se-Pulver (1 μeq) gegeben, der Reaktionskolben mit einem Dimrothkühler versehen und unter Argon-Atmosphäre für 3 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einer Mischung aus 15 mL H_2O und 2 mL einer 1%igen Essigsäure durch Rühren nach 1 h gequentscht.

Zur Aufreinigung wurde eine mit MeOH und Wasser konditionierte SepPak-C18-Kartusche und 4 mL MeOH als Eluens verwendet, um ungewünschte Nebenprodukte und ungelöste Feststoffe zu entfernen. Das hierbei entstehende Nebenprodukt **3** wurde über eine semipräparative Umkehrphasen(RP)-HPLC von der Zielverbindung **2** abgetrennt.

Molekulargewicht: 274,18 u

Ausbeute: 2,9 mg (31 %)

Smp: $177\text{--}181^\circ\text{C}$

DC (n-Hexan/Ethylacetat 3:2) $R_f = 0,46$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 200,13 MHz) δ 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,49 (m, 3H); 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H) ppm.

Radiosynthese mit n.c.a. Radioselen und c.a. ^{35}S

Im Unterschied zur inaktiven Synthese wurde anstelle des Selenpulvers 1 mL der n.c.a. Radioselen enthaltenden Benzollösung (vgl. 3.6.5) verwendet und bei Einsatz von ^{35}S wurde der inaktive Schwefelträger zuvor mit ca. 20 kBq an ^{35}S versetzt. Alle weiteren Syntheseschritte erfolgten analog.

3.8.2 Untersuchungen der benzolischen n.c.a. Radioselen Lösung

Zur Überprüfung einer möglichen Veränderung der chemischen Form des n.c.a. Radioselens in der benzolischen Lösung wurden über Flüssig-Flüssig-Extraktionen mögliche ionische Oxidationsprodukte in eine wässrige Phase überführt. Dazu wurde in einem 10 ml Scheidetrichter 5 ml der benzolischen n.c.a. ^{75}Se haltigen Lösung mit 1 ml H_2O versetzt und nach Trennung der Phasen die Aktivität des ^{75}Se in der wässrigen Phase bestimmt. Die Extraktionen erfolgten im Verlauf von insgesamt 30 Tagen, wobei alle 3 bis 4 Tage ein Extraktionsexperiment durchgeführt wurde.

3.8.3 HPLC Analytik

Die Identifizierung und chromatographische Trennung der Zielverbindung **2** und des Nebenprodukts **3** sowie die Quantifizierung der radiochemischen Ausbeute wurde mittels HPLC durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine semipräparative Reverse-Phase Phenyl-Hexyl-Säule verwendet und als Eluent ein Acetonitril/Wasser/TFA Gemisch eingesetzt. Eine Übersicht der chromatographischen Daten und Mischungsverhältnisse wird in Tabelle **19** gegeben. Zur Auswertung der Chromatogramme wurde die Software Gina Star 5.5 der Firma Raytest GmbH verwendet.

Tabelle 19: Übersicht der chromatographischen Daten der untersuchten Verbindungen.

Verbindung	Kapazitätsfaktor k'	Eluent (V/V/V)
Ebselen 2	3,83	MeCN/ H_2O /TFA (40/60/0,1)
Schwefelnebenprodukt 3	5,41	

Verwendete Säule: Phenomenex Luna 5 μ Phenyl-Hexyl, 250x10,00mm, 5micron

4 Ergebnisse und Diskussion

Der Mangel an geeigneten Radionukliden des Schwefels für PET und SPECT führt zu einem großem Interesse an Radioisotopen des Selen. Als nächst höheres Homolog kann es in einer Vielzahl von interessanten Biomolekülen eingesetzt werden. Darüber hinaus sind auch authentische Markierungen Selen-haltiger Proteine sowie Pharmaka, wie zum Beispiel der Forschungssubstanz Ebselen, zur Aufklärung ihres metabolischen und physiologischen Verhaltens möglich. Dabei eignet sich besonders ^{73}Se ($T_{1/2}$: 7,1 h, $E_{\beta}^{+}=1,3$ MeV, $I_{\beta}^{+}=65\%$) für die Positronen-Emissions-Tomographie. Bevorzugt produziert wird ^{73}Se über eine Protonen-induzierte Kernreaktion an einer Cu_3As -Legierung. Die effektive und effiziente Produktion dieses Nuklids erfordert die Kenntnis der Reaktionswirkungsquerschnitte sowohl des Hauptproduktes als auch der entstehenden Isotopen und nicht-Isotopen Nebenprodukte wie ^{74}As . Weiterhin ist für den Einsatz in einer Markierungssynthese eine saubere und zügige Isolierungsmethode sowie die Identifizierung der Ausgangsspezies des verwendeten Radioisotops erforderlich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Untersuchungen zu den Produktionsbedingungen und der nasschemischen Isolierung von trägerarmem ^{73}Se durchgeführt. Dabei wurde die vorliegenden Spezies des Radioselens in den Trennschritten sowie in der Ausgangslösung für Radiosynthesen über ionenchromatographische Methoden untersucht. Ihr Einfluss auf die trägerfreie Markierung wurde am Beispiel der Kupfer-katalysierten ^{75}Se -Ebselensynthese unter Verwendung von ^{75}Se und ^{35}S durchgeführt. Im Folgenden werden die zugehörigen Ergebnisse präsentiert und diskutiert.

4.1 Eingangsenergie- und Flussbestimmung in den Bestrahlungsexperimenten

Für die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte von Kernreaktionen ist die experimentelle Ermittlung der Geschossenergien und des Strahlstroms im jeweiligen Target von entscheidender Bedeutung. Eine entsprechende Bestimmung der Eintrittsenergie kann zum einen durch eine Abschätzung der Energiedegradation, ausgehend von der maximalen Geschossenergie, zum anderen durch die Bestimmung von Aktivitätsverhältnissen gebildeter Monitornuklide erfolgen [66]. Dabei nimmt die Unsicherheit einer Energieabschätzung ohne Korrektur durch Monitorreaktionen innerhalb eines Folienstapels für Protonen auf teilweise über 1 MeV zu. Daher wurden die

Eingangsenergien bei den jeweiligen Bestrahlungsexperimenten, wie in 3.4.1 beschrieben, über entsprechend ausgewählte Monitorfolien ermittelt. Grundlage dieser Bestimmung sind die Verhältnisse evaluierter Reaktionswirkungsquerschnitte der Monitornuklide bei einer definierten Energie [67]. Für die entsprechenden Energiebereiche wurden dazu Funktionen an den jeweiligen Kurvenverlauf angepasst. In Abbildung 18 ist der Verlauf der Verhältnisse der Wirkungsquerschnitte von ^{61}Cu und ^{62}Zn zu sehen. Für eine exakte Energiezuordnung müssen die zugehörigen Funktionen eindeutig sein.

Diese Bedingung ist in den Energiebereichen $45 \rightarrow 39 \text{ MeV}$ und $38 \rightarrow 25 \text{ MeV}$ bei Verwendung der Monitornuklide ^{61}Cu und ^{62}Zn erfüllt, weshalb diese bevorzugt genutzt wurden. Die bislang oft eingesetzten Verhältnisse aus den Wirkungsquerschnitten von ^{63}Zn und ^{65}Zn sind für den Energiebereich von $50 \rightarrow 39 \text{ MeV}$ ebenfalls gut geeignet, aber zwischen 39 und 36 MeV ist eine Ermittlung der Protonenenergie über dieses Monitornuklidverhältnis problematisch (vgl. Abb. 19). Durch Bestimmung sowohl der $^{61}\text{Cu}/^{62}\text{Zn}$ als auch der $^{63}\text{Zn}/^{65}\text{Zn}$ Verhältnisse konnte im Energiebereich von $40 \rightarrow 25 \text{ MeV}$ die Eingangsenergie der Protonen in den Bestrahlungsexperimenten auf 0,2 bis 0,3 MeV genau ermittelt werden.

Zur Konsistenzprüfung der ermittelten Energien wurden zudem die Eingangsenergien über STACK-Berechnungen interpoliert und die Abweichungen dieser theoretischen von der experimentellen Geschossenergie als Maß ihrer Genauigkeit verwendet. Diese Abweichung lag bei etwa 2 %.

Der Teilchenstrom wurde durch Bestimmung der erzeugten Gesamtaktivität von ^{65}Zn ermittelt. Für jede Monitorfolie wurde eine separate Flussbestimmung durchgeführt und durch Bildung des Mittelwertes der durchschnittliche Teilchenstrom innerhalb des Folienstapels bestimmt. Eine Zusammenfassung der ermittelten Eingangsenergien, der genutzten Zyklotrone sowie der verwendeten Strahlströme und ihrer Unsicherheiten gibt Tabelle 20.

Tabelle 20: Übersicht der experimentell bestimmten Eingangsenergien sowie des durchschnittlichen Teilchenstroms der verwendeten Zyklotrone bei Protonenbeschuss.

Zyklotron	Eingangsenergie [MeV]	verwendeter Teilchenstrom [μA]
BC1710	$17,4 \pm 0,5$	$0,5 - 1,0 \pm 4 \%$
JULIC	$45,3 \pm 0,3$	$0,07 - 1,0 \pm 4 \%$

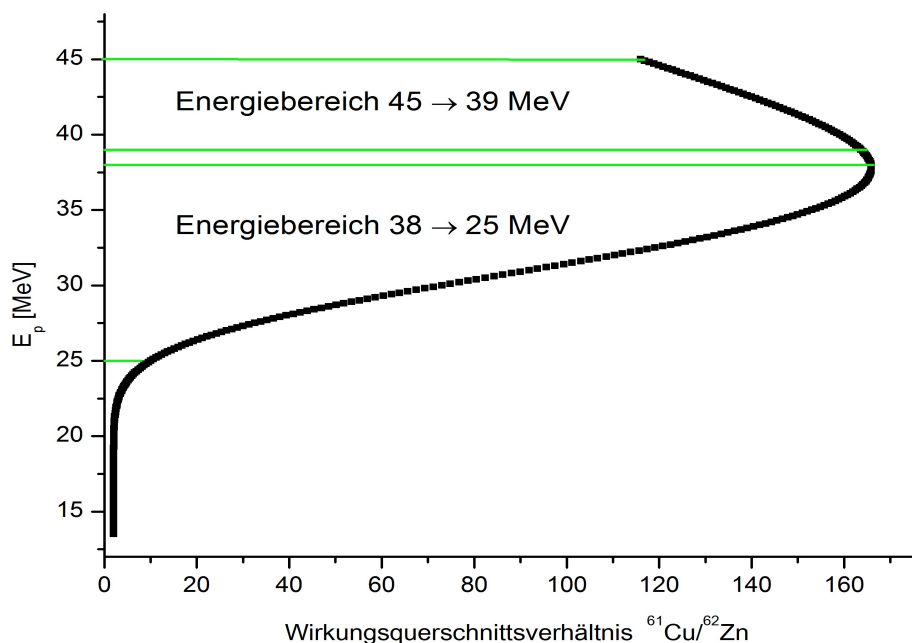


Abbildung 18: Energiezuordnung der Geschossteilchen über die Wirkungsquerschnitts-Verhältnisse der Kernreaktion $^{nat}\text{Cu}(p,x)^{61}\text{Cu}, ^{62}\text{Zn}$.

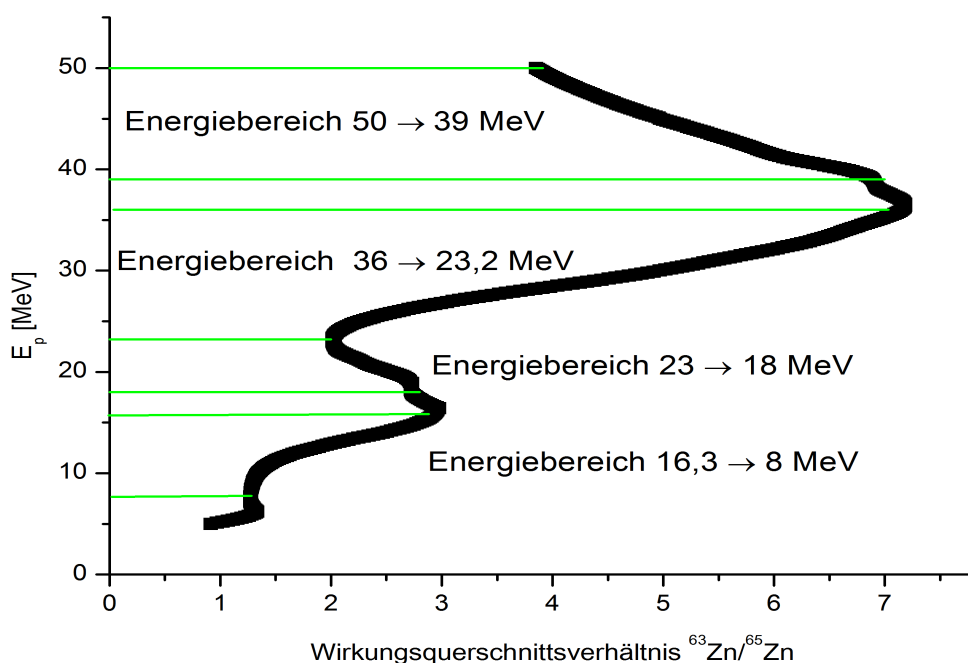


Abbildung 19: Energiezuordnung der Geschossteilchen über die Wirkungsquerschnitts-Verhältnisse der Kernreaktion $^{nat}\text{Cu}(p,x)^{63,65}\text{Zn}$.

4.2 Bestimmung der Wirkungsquerschnitte Protonen-induzierter Kernreaktionen an Arsen

Zur Bestimmung der geeigneten Produktionsbedingungen von ^{73}Se ist die genaue Kenntnis der zugehörigen Reaktionswirkungsquerschnitte unabdingbar. Die bisherige Datenlage für die Protonen-induzierte Kernreaktion am Arsen im Energiebereich bis 45 MeV wurde von Mushtaq et al. 1988 bestimmt [45]. Hierbei ist eine relativ starke Streuung der einzelnen Messpunkte untereinander erkennbar. Die 1991 veröffentlichten Daten im Energiebereich unter 30 MeV von Levkovskij [48] sowie die auf diesen Daten beruhenden theoretischen Reaktionswirkungsquerschnitte [68] weisen eine Energieverschiebung des Maximums zu den Daten von Mushtaq et al. von etwa 5 MeV auf. Bei der Bestimmung der Wirkungsquerschnitte des isotopen Nebenproduktes ^{75}Se tritt ebenfalls eine Diskrepanz zwischen den beiden Datensätzen auf. Zur Verbesserung der Datenlage wurde daher eine erneute Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,xn)^{73,75}\text{Se}$ -Kernreaktion durchgeführt.

Nur wenig berücksichtigt wurde die Bildung von ^{74}As ($T_{1/2} = 17,8 \text{ d}$, $I_{\text{EC}+\beta^+} = 66 \%$, $I_{\beta^-} = 34 \%$) über die $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Reaktion. Dieses entsteht als Nebenprodukt in der Produktionsbestrahlung von ^{73}Se . Es kann zwar in der nasschemischen Aufarbeitung als Arsen-Tracer dienen, allerdings trägt es auch zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung der durchführenden Experimentatoren bei der chemischen Isolierung des Radioselens bei. Eine Abschätzung der entstehenden Aktivitätsmenge an ^{74}As war bisher nicht möglich, da lediglich im Energiebereich unter 30 MeV von Levkovskij ermittelte Daten zur Verfügung standen, eine Produktion von ^{73}Se aber idealerweise im Energiebereich von 40 → 30 MeV durchgeführt wird. Daher war es notwendig, die Reaktionswirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{74}As auch oberhalb von 30 MeV zu bestimmen. Dies ermöglicht zudem einen Vergleich der theoretischen Daten aus TENDL [68] mit den neu bestimmten experimentellen Daten.

4.2.1 Verwendete Arsentargets zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte

Für die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte der Protonen-induzierten Kernreaktionen am Arsen wurden dünne, hoch reine Targets aus elementarem Arsen, wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, mit einer Flächenbeladung von durchschnittlich 0,02 g/cm² präpariert.

Da ihre Lagerung bis zur Bestrahlung unter Argon-Atmosphäre erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass kein oder nur vernachlässigbar geringe Spuren von Arsenoxid gebildet wurden. Zur Bestätigung dieser Annahme wurde die Gewichtskonstanz der Targets vor Einbringung in den Bestrahlungsstapel geprüft und eine Gewichtsabweichung von maximal 2 % gefunden.

Vorhergehende Experimente zeigten, dass oberhalb von 70 nA die verwendeten Arsen-Targets nicht stabil blieben. Dies liegt in der schlechten Wärmeleitfähigkeit und dem niedrigen Schmelzpunkt von 613°C des elementaren Arsens begründet. Daher wurden die Bestrahlungsexperimente mit einem Teilchenstrom von max. 70 nA und einer Dauer von 1 h durchgeführt.

4.2.2 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion

Zur Untersuchung der widersprüchlichen Literaturdaten zum Maximum der Protonen-induzierten Kernreaktion am Arsen zum ^{73}Se wurden die Wirkungsquerschnitte für den Energiebereich von 41 → 25,5 MeV erneut ermittelt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 21 zusammengefasst und in Abbildung 20 zusammen mit den bekannten Literaturdaten graphisch dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Wirkungsquerschnitte für Protonen-induzierte Kernreaktionen in den Datensätzen von Levkovskij bekannterweise zu hoch ausfallen und daher sämtliche in dieser Arbeit diskutierten Werte von Levkovskij für Kernreaktionen mit Protonenbeschuss um 18 %, wie von Qaim et. al [69] vorgeschlagen, reduziert wurden.

Die neu gemessenen Wirkungsquerschnitte weisen im Vergleich zu den bekannten Daten von Mushtaq et al. eine wesentlich geringere Streuung der Datenpunkte untereinander auf. Das Maximum befindet sich nicht in dem von Levkovskij angedeuteten und aus TENDL vermuteten Verlauf, sondern entsprechend den von Mushtaq et al. gefundenen Ergebnissen bei 35 MeV, jedoch mit niedrigeren Wirkungsquerschnitten.

Zu den Unsicherheiten der Reaktionswirkungsquerschnitte und Geschossenergien wurden von Levkovskij keine genauen Angaben gemacht. Zusätzlich ist bezüglich der Präparation der von ihm verwendeten Targets unbekannt, wie sie hergestellt wurden und ob das verwendete elementare Arsen vor Oxidation geschützt wurde. Bei Mushtaq et al. wurde ebenfalls keine Angabe zur Lagerung der verwendeten Targets gemacht, jedoch die

Gewichtskonstanz über Neutronen-Aktivierungsanalyse nach den Bestrahlungen geprüft. Dabei wurde eine Abweichung von ca. 4 % festgestellt. Die Bestimmung der Eingangsenergien erfolgte wie in dieser Arbeit über Monitorfolien, jedoch mit älteren Daten von Collé et al. [70] sowie Kopecký et al. [71]. Wie in Abschnitt 4.1 erläutert wurden in dieser Arbeit die aktuellen, evaluierten Monitorreaktionsdaten verwendet und die Gewichtsabweichung der Targets betrug lediglich 2 %. Daher erscheinen die in dieser Arbeit ermittelten Wirkungsquerschnittsdaten belastbarer als die bisher bekannten. Das Maximum der Reaktionswirkungsquerschnitte für die $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion konnte somit durch die Messungen in dieser Arbeit bei 35 MeV bestätigt werden.

Tabelle 21: Gemessene Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$.

Energie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
41,0 ± 0,3	177 ± 10
39,9 ± 0,4	211 ± 9
38,7 ± 0,2	226 ± 15
38,0 ± 0,3	224 ± 13
37,7 ± 0,2	234 ± 15
37,1 ± 0,4	253 ± 17
36,7 ± 0,3	219 ± 11
36,6 ± 0,2	262 ± 11
36,0 ± 0,3	227 ± 12
35,0 ± 0,2	285 ± 12
34,9 ± 0,4	244 ± 15
34,1 ± 0,3	249 ± 14
33,8 ± 0,2	264 ± 17
33,7 ± 0,3	243 ± 15
32,6 ± 0,2	316 ± 19
32,3 ± 0,3	208 ± 13
32,0 ± 0,3	226 ± 12
31,2 ± 0,3	183 ± 9
31,0 ± 0,2	211 ± 9
30,8 ± 0,2	177 ± 10

Fortsetzung Tabelle 21: Gemessene Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$.

Energie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
$29,8 \pm 0,3$	142 ± 8
$29,3 \pm 0,3$	158 ± 12
$27,4 \pm 0,3$	93 ± 9
$25,5 \pm 0,3$	37 ± 5

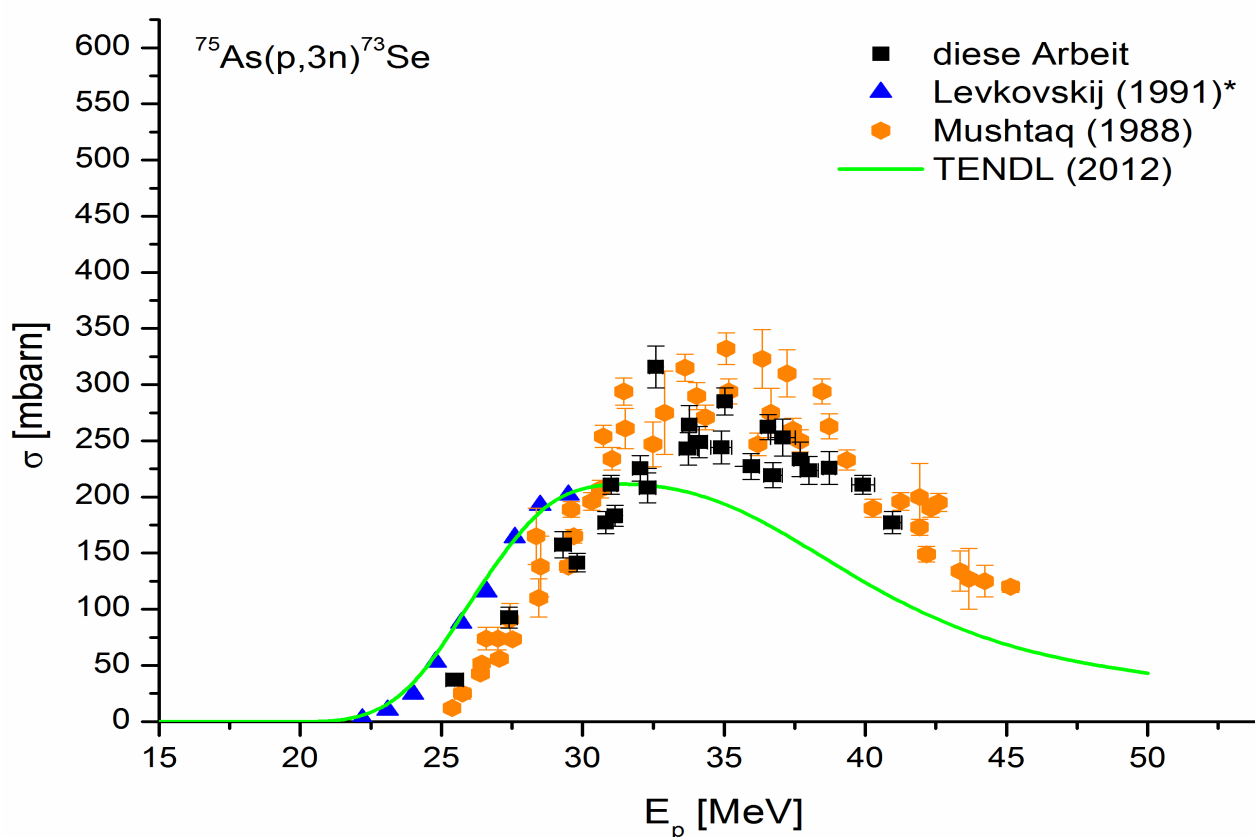


Abbildung 20: Reaktionswirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ Kernreaktion, im Vergleich mit Levkovskij* [48], TENDL [68] und Mushtaq et al. [45]. *Daten korrigiert nach [69].

4.2.3 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ Kernreaktion

Die Kenntnis der Reaktionswirkungsquerschnitte über die $^{75}\text{As}(p,n)$ -Kernreaktion für das isotope Nebenprodukt ^{75}Se ($T_{1/2} = 119,8$ d) ist für Produktionsbedingungen von n.c.a. ^{73}Se unerlässlich. Im zur Produktion von ^{73}Se relevanten Energiebereich von 40 → 30 MeV sind bisher nur von Mushtaq et al. ermittelte Wirkungsquerschnitte bekannt, welche erneut einen erkennbaren Unterschied zu den theoretischen Daten aufweisen. Die Daten von Levkovskij [48], Johnson et al. [72], Delaunay-Olkowsky et al. [73] und Albert [74] im Energiebereich unter 30 MeV deuten auf ein wesentlich stärkeres Abflachen der Wirkungsquerschnitte über 30 MeV hin, als es von Mushtaq et al. gefunden wurde.

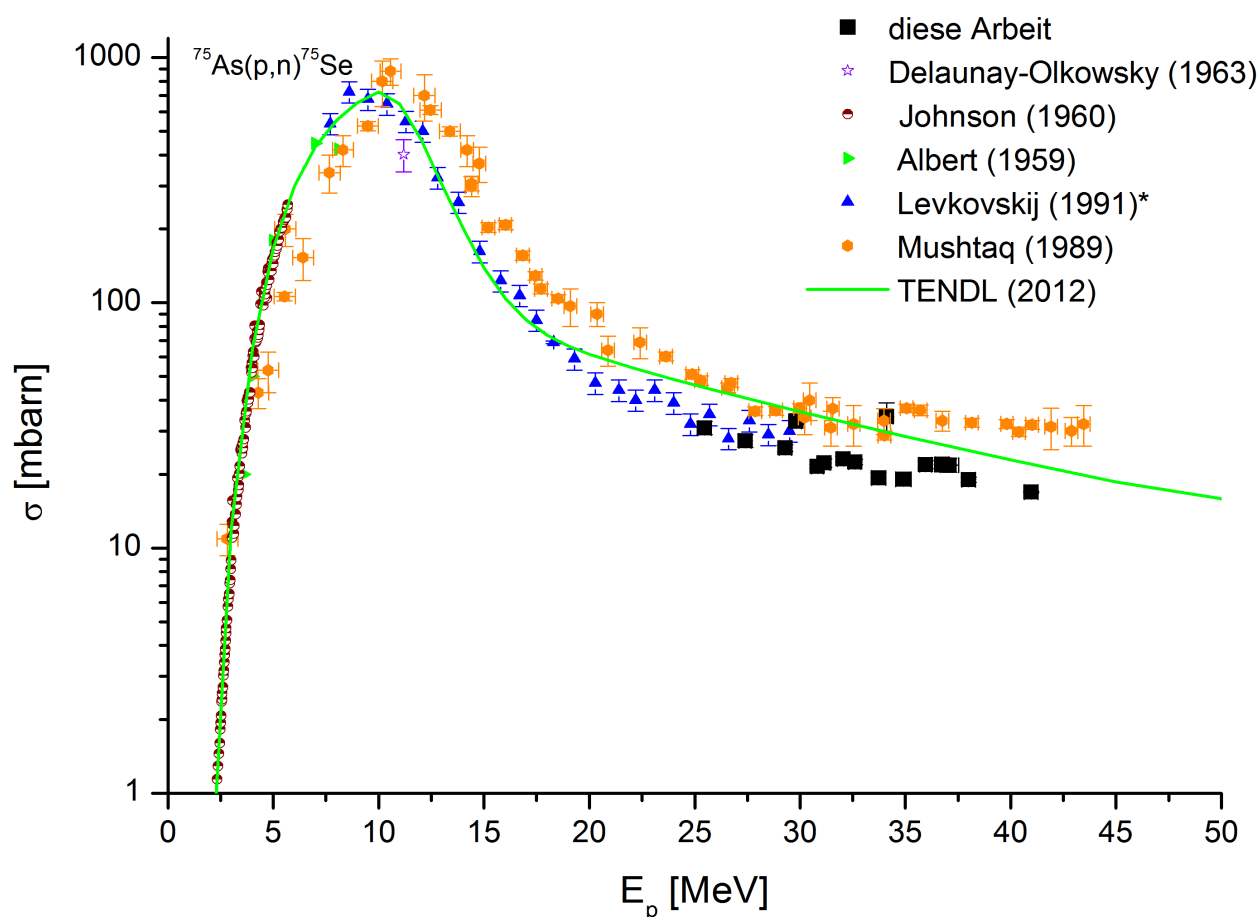


Abbildung 21: Reaktionswirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ Kernreaktion, im Vergleich mit Johnson [72], Delaunay-Olkowsky et al. [73], Albert [74], Levkovskij* [48] und Mushtaq et al. [45]. *Daten korrigiert nach [69].

Da jedoch die in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Probleme der von Levkovskij und Mushtaq et al. ermittelten Daten bestehen, wurden zur Verbesserung der Datenlage im wichtigen Energiebereich von $E_p = 40 \rightarrow 25$ MeV die Wirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{75}Se am Arsen erneut bestimmt. Die Ergebnisse sind numerisch in Tabelle 22 aufgelistet und in Abbildung 21 zusammen mit den bekannten Literaturdaten dargestellt.

Der von Levkovskij ermittelte Trend für Protonenenergien über 25 MeV wurde anhand der neuen experimentellen Daten bestätigt. Diese liegen im Energiebereich von $41 \rightarrow 25$ MeV zwischen 17 und 35 mbarn und damit teilweise 40 % unter den von Mushtaq et al. ermittelten Werten. Die neueren Daten lassen auf eine geringere Bildung von ^{75}Se im betrachteten Energiebereich als bisher angenommen schließen. Für die Produktion von ^{73}Se bedeutet dies eine niedrigere Bildung an isotopen Nebenprodukt und eine Erweiterung des zur Produktion genutzten Energiebereiches ist denkbar.

Tabelle 22: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$.

Energie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
$41,0 \pm 0,3$	$17 \pm 0,2$
$38,0 \pm 0,3$	$19 \pm 0,5$
$37,1 \pm 0,4$	$22 \pm 1,4$
$36,7 \pm 0,3$	$22 \pm 1,5$
$36,0 \pm 0,3$	$22 \pm 0,8$
$34,9 \pm 0,4$	$19 \pm 0,8$
$34,1 \pm 0,3$	$34 \pm 4,8$
$33,7 \pm 0,3$	$19 \pm 1,0$
$32,6 \pm 0,3$	$23 \pm 0,6$
$32,0 \pm 0,3$	$23 \pm 0,5$
$31,2 \pm 0,3$	$22 \pm 0,9$
$30,8 \pm 0,3$	$22 \pm 0,4$
$29,8 \pm 0,3$	$33 \pm 0,9$
$29,3 \pm 0,3$	$26 \pm 0,8$
$27,4 \pm 0,3$	$27 \pm 1,6$
$25,5 \pm 0,3$	$31 \pm 1,9$

4.2.4 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Kernreaktion

Wie bereits oben erwähnt ist die Bildung des ^{74}As als Indikator für die makroskopischen Mengen an Arsen im Abtrennprozess des n.c.a. Radioselens aus Cu_3As -Targets (vgl. Abschnitt 3.6) nützlich und kann auch im Bereich der Radioarsenmarkierung [75] Anwendung finden. Allerdings trägt es zur Strahlenbelastung der Experimentatoren und vermehrten Bildung von radioaktiven Abfällen bei. Eine Abschätzung der gebildeten Mengen an ^{74}As -Aktivität ist daher gerade für Routineproduktionen von ^{73}Se erforderlich. Diese beruht jedoch auf der Verfügbarkeit von verlässlichen Wirkungsquerschnitten für die entsprechende Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$. Deren Bestimmung wurde daher erstmalig im Energiebereich von $E_p = 40 \rightarrow 30 \text{ MeV}$ durchgeführt. Die bisher einzigen bekannten experimentellen Daten von Levkovskij [48] bis 29,5 MeV und die theoretischen Daten aus TENDL [68] weisen oberhalb von 25 MeV eine sehr große Diskrepanz zu einander auf. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte im Energiebereich von $E_p = 41 \rightarrow 25,5 \text{ MeV}$ sind in Tabelle 23 aufgelistet und in Abbildung 22 mit den bisher bekannten Daten veranschaulicht.

Tabelle 23: Gemessene Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$.

Energie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
$39,9 \pm 0,4$	131 ± 14
$38,7 \pm 0,2$	120 ± 6
$37,7 \pm 0,2$	115 ± 6
$37,1 \pm 0,3$	181 ± 10
$36,6 \pm 0,2$	138 ± 7
$35,0 \pm 0,2$	158 ± 8
$34,9 \pm 0,3$	168 ± 11
$33,8 \pm 0,2$	138 ± 6
$33,7 \pm 0,3$	161 ± 9
$32,6 \pm 0,3$	172 ± 8
$32,3 \pm 0,3$	184 ± 11
$31,0 \pm 0,2$	159 ± 7
$30,8 \pm 0,3$	193 ± 11
$29,3 \pm 0,3$	231 ± 13

Fortsetzung Tabelle 23: Gemessene Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$.

Energie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mbarn]
$27,39 \pm 0,4$	242 ± 14
$25,47 \pm 0,4$	263 ± 15

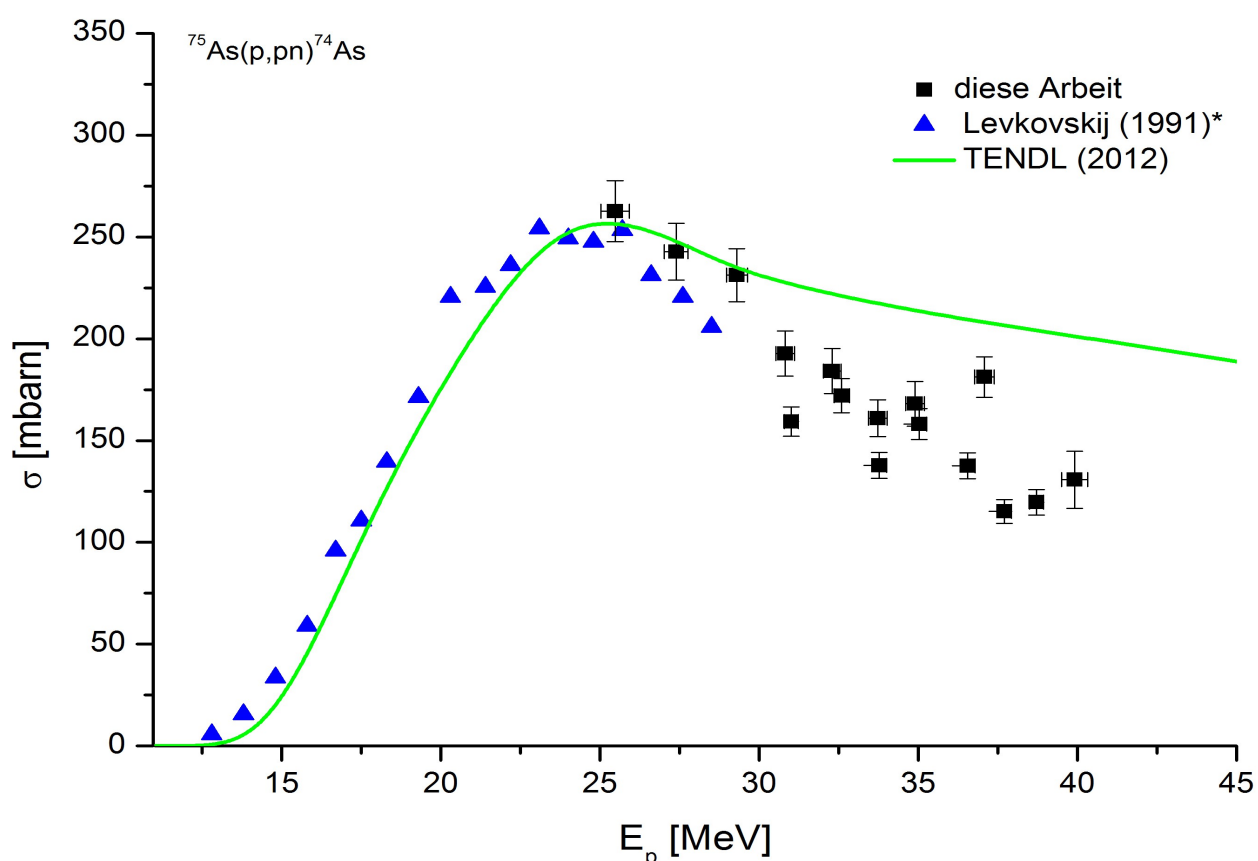


Abbildung 22: Reaktionswirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ -Kernreaktion, im Vergleich mit Levkovskij* [48] und TENDL [68]. *Daten korrigiert nach [69].

Die neu gemessenen Wirkungsquerschnitte folgen dabei ab 25 MeV weitgehend dem von Levkovskij zuvor bestimmten Verlauf und weichen ebenfalls sehr stark von den theoretischen Daten ab. Der größte ermittelte Wert beträgt 263 ± 15 mbarn bei einer Geschossenergie von ca. $25,5 \pm 0,4$ MeV. Über 25 MeV ist wie erwartet eine kontinuierliche Verringerung der Wirkungsquerschnitte zu beobachten. Durchschnittlich beträgt der Reaktionswirkungsquerschnitt im Energiebereich von $40 \rightarrow 30$ MeV ca.

155 mbarn. Mit diesen Wirkungsquerschnitten lässt sich eine erste Abschätzung der produzierten ^{74}As -Aktivität für den Energiebereich von 40 → 30 MeV durchführen, die sich auf ca. 14 MBq/ μAh beläuft.

4.3 Aufarbeitung bestrahlter Cu_3As -Targets und Isolierung von n.c.a. Radioselen

Zur Anwendung von n.c.a. Radioselen in unterschiedlichen Fragestellungen ist neben der Kenntnis seiner Kernreaktionsdaten auch eine geeignete Methode zur Isolierung des produzierten Radionuklids aus dem bestrahlten Target notwendig. Im Falle von n.c.a. ^{73}Se und n.c.a. ^{75}Se wird eine Cu_3As -Legierung für Produktionsbestrahlungen verwendet [49]. Diese Legierung bietet eine gute Wärmeleitfähigkeit und ist auch bei hohen Strahlströmen sehr widerstandsfähig [76], wodurch hohe Aktivitätsmengen an ^{73}Se und ^{75}Se erhalten werden können. Nachteilig bei der Verwendung dieser Legierung ist die aufwendige Aufarbeitung. Ein thermochromatographischer Ansatz zur Isolierung führte zu schwer reproduzierbaren Ausbeuten bei gleichzeitig hohem apparativem Aufwand und schwieriger Handhabung der entstehenden gasförmigen radioaktiven Stoffe [43]. Mit einer nasschemischen Isolierung in zwei Stufen mittels ionenchromatographischer Harze ließen sich hingegen bisher keine ausreichend hohen Gesamtausbeuten erzielen [64], obwohl im ersten Teilschritt eine gute Ausbeute an n.c.a. Radioselen von über 90 % erreicht wurde. Der nasschemische Ansatz ist im Gegensatz zur Thermochromatographie jedoch von geringerem apparativen Aufwand und ermöglicht eine (Semi-)Automatisierung. Daher wurde eine Optimierung der ionenchromatographischen Isolierung, insbesondere des zweiten Trennschrittes, bei dem bisher weniger als 10 % des n.c.a. Radioselen erhalten wurde, durchgeführt.

4.3.1 Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren

Die Grundlage der Bestimmung geeigneter chromatographischer Trennbedingungen bilden die Verteilungskoeffizienten und daraus resultierend die entsprechenden Trennfaktoren für das untersuchte System. Für die oben genannte nasschemische Isolierung über ionenchromatographische Harze werden im ersten Schritt mittels des

Kationaustauscherharzes DOWEX 50Wx8 die makroskopischen Kupfermengen und das in der Bestrahlung der Cu₃As-Legierung gebildete Radiozink von den übrigen Bestandteilen des gelösten Targets separiert. Dabei werden über 90 % des Radioselens zusammen mit dem verbliebenen Ausgangsmaterial an Arsen gleichzeitig eluiert. Die deswegen im Anschluss durchgeführte Anionenchromatographie mit DOWEX 1x8 wies im bisher verwendeten salzsauren System jedoch eine zu geringe Ausbeute an Radioselen von 9,8 % auf. Zwar ist der Einsatz von 0,1 M Salzsäure für die weitere Aufarbeitung des Radionuklids vorteilhaft, da die Reduktion zur Oxidationsstufe 0 und die anschließende Extraktion in Benzol aus 0,1 M HCl leicht durchführbar sind [49], jedoch ergibt dies zu geringe Ausbeuten für routinemäßige Markierungsanwendungen.

Als Alternative zum salzsauren System wurde Salpetersäure als Lösungsmittel für die Bestimmung der Trennbedingungen verwendet, dessen Entfernung aus dem Trennsystem durch Verdampfen einfach erreicht werden kann [35]. Dazu wurden die Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren der für die Isolierung relevanten Radionuklide, die nach der Auflösung des Cu₃As-Targets vorliegen, am Anionentauscher DOWEX 1x8 unter salpetersauren Bedingungen bestimmt. Die in Abhängigkeit von der Säurekonzentration ermittelten Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren sind in den Abbildungen **23** und **24** dargestellt sowie in den Tabellen **24** und **25** zusammengefasst.

Zur Trennung eignet sich demnach optimalerweise eine Salpetersäurekonzentrationen von 0,01 M oder 0,005 M. Hier liegen die Werte des Trennfaktors α für das System Se/As bei $3,0 \pm 0,6$ bzw. $3,1 \pm 0,3$. Die Konzentration von 0,005 M ist zu bevorzugen, da geringere Mengen an Nitrat vorteilhaft für die spätere Überführung des n.c.a. Radioselens in Benzol sind. Die optimierte Anionen-Trennung im salpetersauren System ist jedoch im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Kationenaustausch nicht geeignet, das anwesende Radiozink vom Radioselen abzutrennen. Dies zeigen die zugehörigen Trennfaktoren α , welche im gesamten betrachteten Konzentrationsbereich bei $1,16 \pm 11$ liegen. Dementsprechend ist zur Abtrennung von Radiozink ein vorangestellter Trennschritt erforderlich.

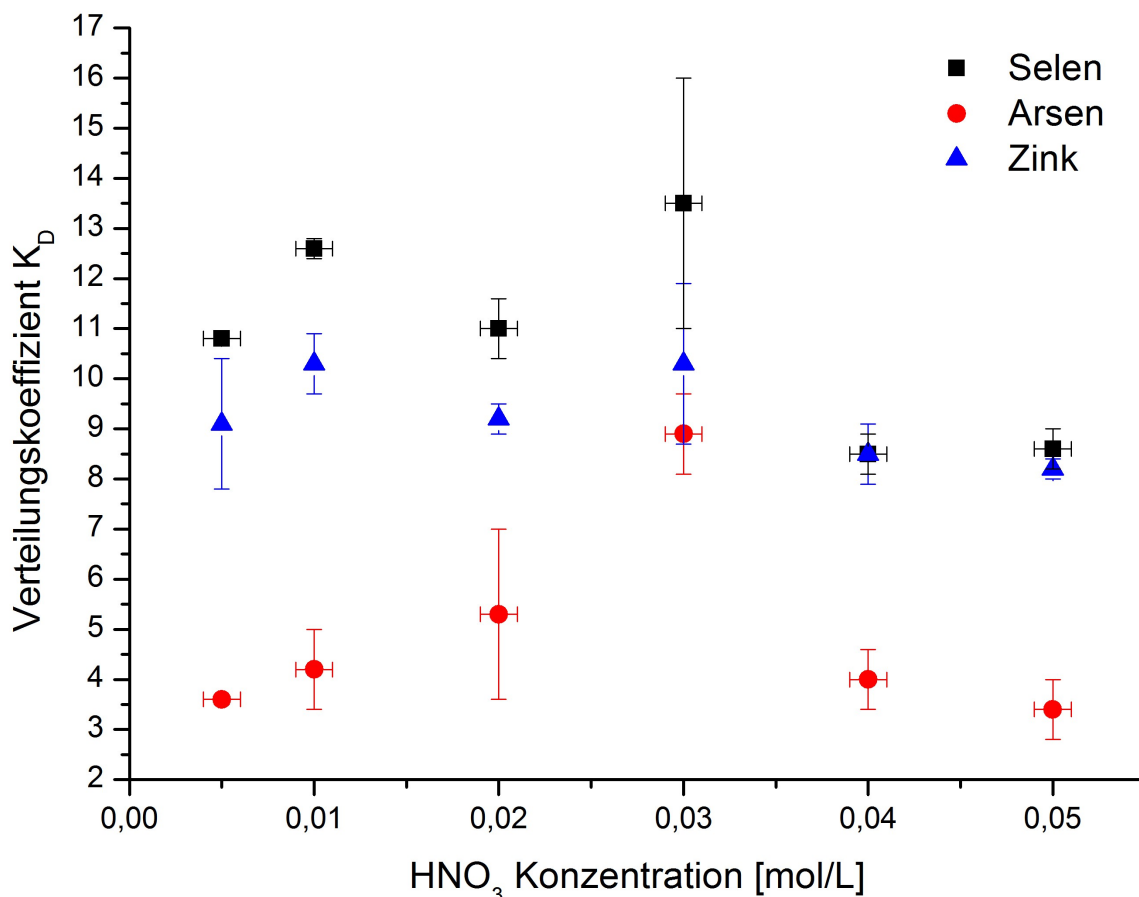


Abbildung 23: Verteilungskoeffizienten für n.c.a. ^{75}Se , c.a. ^{74}As und n.c.a. ^{65}Zn in Abhängigkeit von der Salpetersäurekonzentration an DOWEX 1x8.

Tabelle 24: Übersicht der ermittelten Verteilungskoeffizienten K_D mit Salpetersäure unterschiedlicher Konzentration für n.c.a. ^{75}Se , c.a. ^{74}As und n.c.a. ^{65}Zn an DOWEX 1x8.

Konzentration HNO_3 [mol/L]	Verteilungskoeffizient K_D [ml/mg]		
	^{75}Se	^{74}As	^{65}Zn
0,005	10,8 ± 0,1	3,6 ± 0,1	9,1 ± 1,3
0,01	12,6 ± 0,2	4,2 ± 0,8	10,3 ± 0,6
0,02	11,0 ± 0,6	4,0 ± 1,7	9,2 ± 0,3
0,03	13,5 ± 2,5	8,9 ± 0,8	10,3 ± 1,6
0,04	8,5 ± 0,4	4,0 ± 0,6	8,5 ± 0,6
0,05	8,6 ± 0,4	3,4 ± 0,6	8,2 ± 0,2

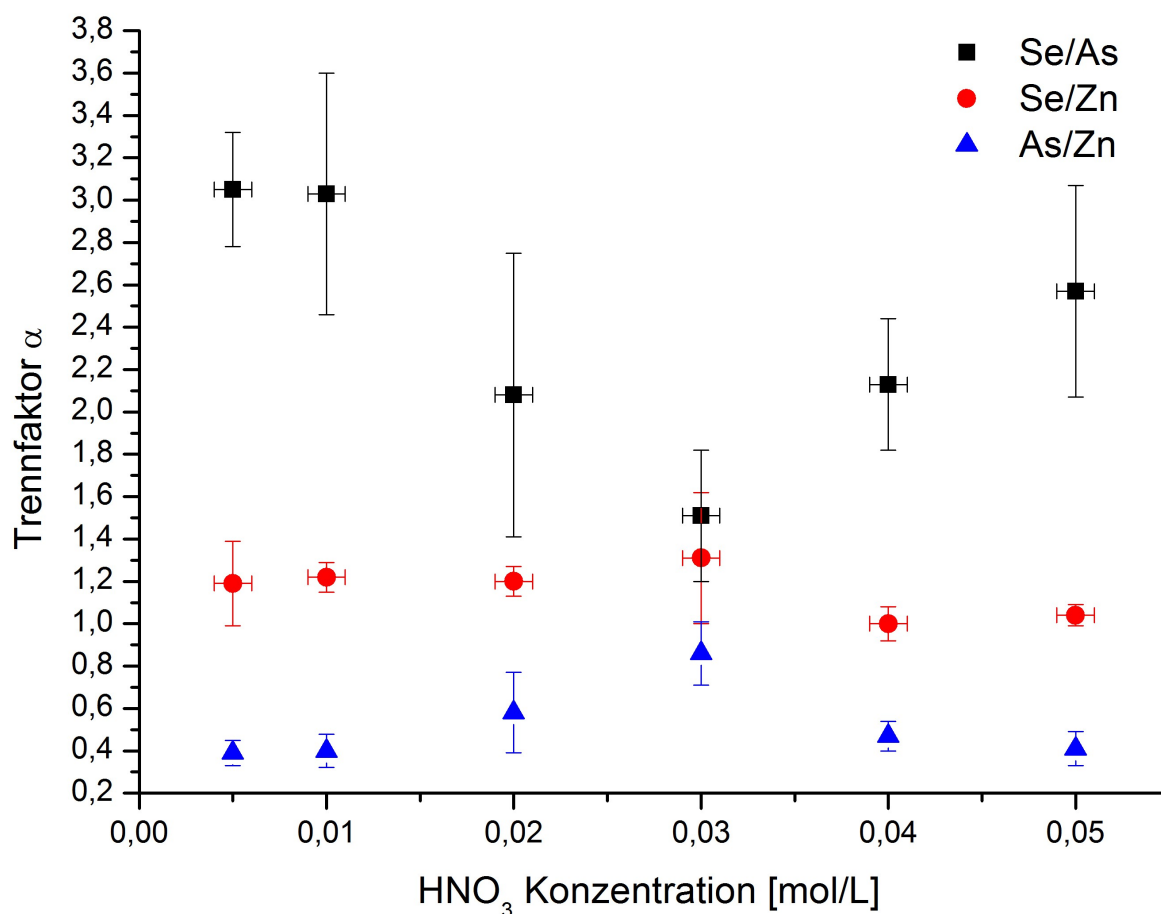


Abbildung 24: Trennfaktoren der untersuchten Radionuklide in Abhängigkeit von der Salpetersäurekonzentration an DOWEX 1x8.

Tabelle 25: Übersicht der ermittelten Trennfaktoren in Salpetersäure für n.c.a. Radioselen, c.a. Radioarsen und n.c.a. Radiozink an DOWEX 1x8.

Konzentration HNO ₃ [mol/L]	Trennfaktor		
	Se/As	Se/Zn	As/Zn
0,005	3,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,4 ± 0,1
0,01	3,0 ± 0,6	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1
0,02	2,8 ± 1,2	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
0,03	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,2
0,04	2,1 ± 0,3	1,0 ± 0,1	0,5 ± 0,1
0,05	2,6 ± 0,5	1,0 ± 0,05	0,4 ± 0,1

4.3.2 Isolierung von n.c.a. Radioselen

Die Isolierung des n.c.a. Radioselens erfolgte, wie oben genannt, in einem zweistufigen Verfahren. Dabei werden zunächst über Kationenaustausch die makroskopischen Kupfermengen und n.c.a. Radiozink aus dem Trennsystem entfernt und anschließend im zweiten Trennschritt mit Hilfe der optimierten Bedingungen (siehe Abschnitt 4.3.1) über einen Anionenaustausch das n.c.a. Radioselen isoliert. Im Anschluss erfolgt die Extraktion des so erhaltenen n.c.a. Radioselens in Benzol, wozu eine vorherige Reduktion der Radioselenspezies zu Se^0 erfolgt. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen zu den Trennschritten und der Extraktion in Benzol werden zum besseren Verständnis in der Reihenfolge ihrer Durchführung im Separationsprozess diskutiert.

Trennschritt 1: Entfernung von Kupfer und Radiozink mittels Kationenaustausch

Ziel des ersten Trennschrittes ist die Vereinfachung der Trennproblematik durch Reduzierung auf die Separation von n.c.a. Radioselen und Arsen, indem die übrigen Bestandteile, wie Kupfer und n.c.a. Radiozink, aus der Lösung entfernt werden. Dabei liegen nach der Auflösung des Cu_3As -Targets Kupfer und Radiozink als kationische Bestandteile (Cu^{2+} , Zn^{2+}) vor, welche am Kationenaustauscher DOWEX 50Wx8 unter Verwendung von 0,1 M Salzsäure sehr stark zurückgehalten werden. Arsen und n.c.a. Radioselen, welche als Selenit, Selenat und Arsenat vorliegen können, retardieren unter diesen Bedingungen kaum und werden daher früh eluiert. Auf diese Art werden 94 % bis 99 % des n.c.a. Radioselens für die weitere Isolierung aus den makroskopischen Arsenmengen in einem Gesamtvolumen von 24 ml erhalten. In Abbildung 25 ist beispielhaft ein Chromatogramm des ersten Trennschrittes zu sehen.

Zur Regeneration des verwendeten Kationenaustauscherharzes wurden mittels 12 M HCl die fixierten Kupfermengen und Radiozink durch Bildung ihrer anionischen Chlor-Komplexe quantitativ entfernt. Allerdings war eine geringe persistente Akkumulation von ^{75}Se auf den oberen Harzschichten nach jeder Durchführung zu beobachten. Die durch diese Akkumulation gebundene Menge an Radioselen entsprach ca. 1 % der aufgegebenen Gesamtaktivität. Dieses konnte weder mit 0,1 M noch mit konzentrierter Salzsäure aus dem Harz entfernt werden. Daher wurde nach jeweils drei Durchführungen der Isolierung das obere Drittel des Harzes entnommen und die Säule neu befüllt. Da nach dem Auflöseprozess der Cu_3As -Legierung (siehe Kapitel 3.6.3) ein geringer Teil des

Radioselens aufgrund der oxidativen Bedingungen als Selensäure (siehe Kapitel 3.6.6) vorliegt, welche ein sehr starkes Oxidationsmittel ist, kann eine Reaktion am Harz oder an den Austauschergruppen zu einer irreversiblen Fixierung des Radioselens führen und somit als Erklärung für die Akkumulation dienen.

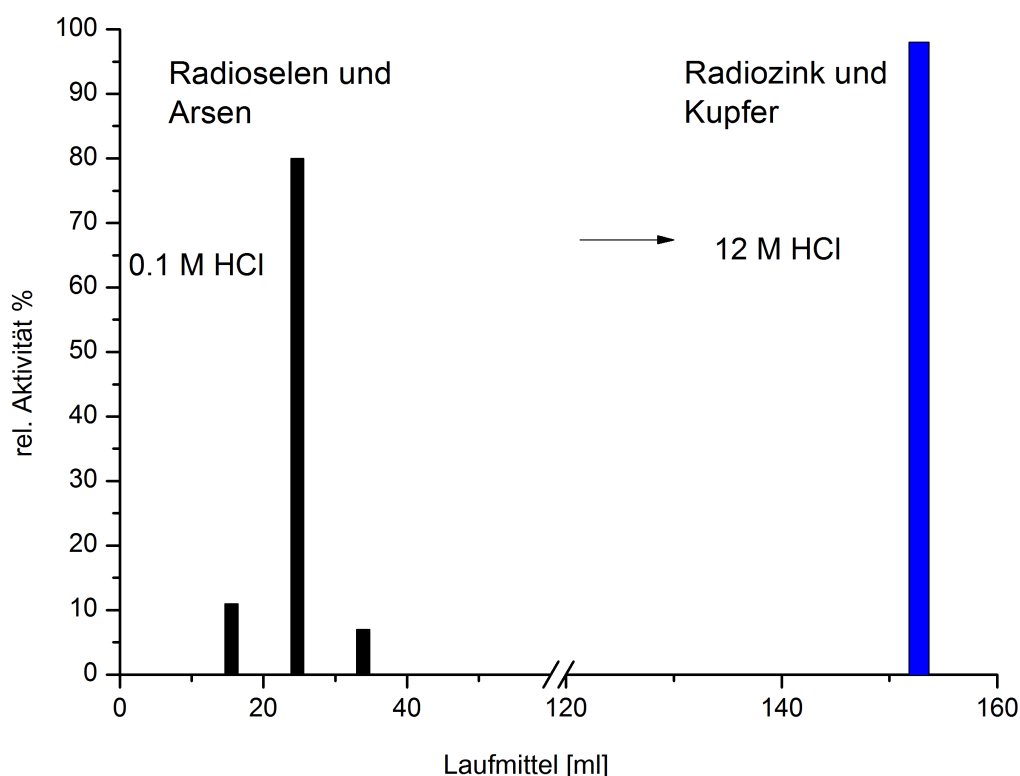


Abbildung 25: Elutionsverlauf der Trennung von anionischen und kationischen Bestandteilen aus dem aufgelösten Cu_3As -Target mittels DOWEX 50Wx8 unter Verwendung von 0,1 M und 12 M Salzsäure.

Diese Annahme wurde durch eine Untersuchung an Benzolsulfonsäure unterstützt, welche als Modellmolekül für das mit Sulfonsäuregruppen funktionalisierte Polyvinylbenzol-Grundgerüst des Austauscherharzes diente. Die Benzolsulfonsäure wurde dazu mit Selensäure versetzt und über Dünnschicht-Chromatographie (DC) die entstandenen Produkte separiert. Dabei konnte neben den beiden Reaktionspartnern (siehe Kapitel 3.6.6) ein weiterer Spot mit $R_f = 0,69$ beobachtet werden, was auf eine Reaktion am

Modellmolekül hinweist. Weitere Untersuchungen zur Fixierung des Radioselens am Austauschharz wurden wegen der vernachlässigbaren Mengen, im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Trennschritt 2: Isolierung von n.c.a. Radioselen mittels Anionenaustausch

Die aus dem Trennschritt 1 von kationischen Bestandteilen befreite Lösung wurde vollständig verdampft und der Rückstand für die weitere Isolierung des trägerarmen Radioselens in 2 ml 0,005 M Salpetersäure überführt.

Dabei konnte kein Verlust an Radioselen beobachtet werden. Die Isolierung des trägerarmen Radioselens aus der Arsen-haltigen Lösung konnte dann unter den optimierten Bedingungen mit dem Anionenaustauscher DOWEX 1x8 unter Verwendung von 0,005 M Salpetersäure mit einer radiochemischen Ausbeute von bis zu $91 \pm 2 \%$ in einem Gesamtvolumen von 14 ml erreicht werden. Der Elutionsverlauf des zweiten Trennschrittes ist in Abbildung 26 beispielhaft veranschaulicht.

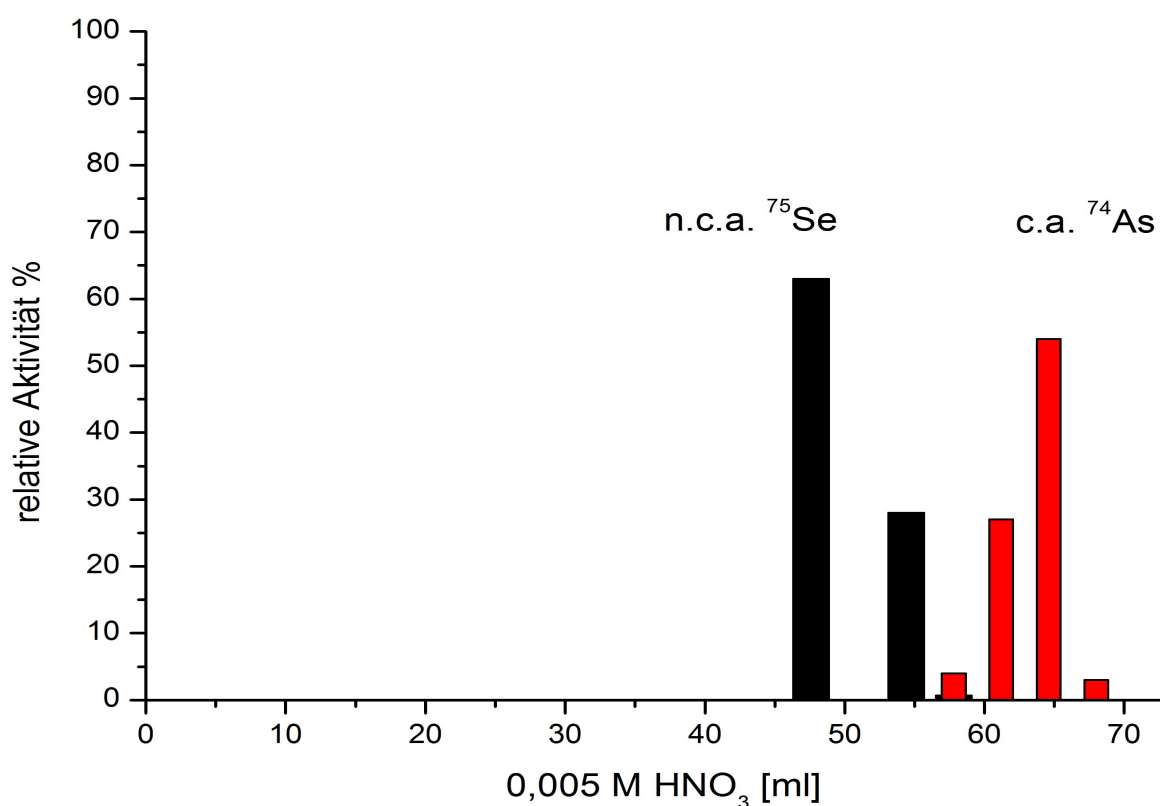


Abbildung 26: Elutionsverlauf der Isolierung von n.c.a. Radioselen im zweiten Trennschritt an DOWEX 1x8 unter Verwendung von 0,005 M Salpetersäure.

Trotz des ausreichend großen Trennfaktors von 3,0 für die Separation von Radioselen und Arsen liegen die Elutionsmaxima dicht beieinander. Dies hat zur Folge, dass eine 19,5 cm lange Säule mit entsprechender Menge Austauscherharz verwendet werden musste. Dies wirkt sich zwar nachteilig auf die Gesamtdauer der Trennung aus, diese liegt jedoch mit einer Dauer von ca. 100 min noch in einem für die Isolierung von ^{73}Se geeignetem Bereich.

Reduktion des n.c.a. Radioselens zu Se^0 und Überführung in Benzol

Da anorganische Selenspezies wie H_2SeO_3 und H_2SeO_4 kaum für organische Synthesen geeignet sind und nahezu keine Verwendung finden [36], ist die Reduktion zu Se^0 und die Extraktion in ein organisches Lösungsmittel, bevorzugt in Benzol, Ausgangspunkt für viele Markierungssynthesen mit Radioselen [29, 43, 77]. Die bekannteste Vorgehensweise ist dabei die Reduktion des Radioselens mittels SO_2 -Gas in einer 3 bis 6 M Salzsäure bei 85 bis 95°C. Während Plenevaux et al. [50] unter diesen Bedingungen eine quantitative Extraktion in Benzol innerhalb von 20 min beschreiben, wurde von Helfer et al. [43] eine deutlich längere Extraktionszeit von 2 h oder mehr für eine nahezu quantitative Überführung angegeben. Dabei wurde bei Plenevaux et al. die Reduktion nach vollständiger Sättigung der salzsauren Lösung mit gasförmigen Schwefeldioxid in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt; ohne weitere Angabe, ob verbliebenes SO_2 aus der Lösung ausgetrieben wurde. Bei Helfer et al. wurde die Vertreibung des restlichen Schwefeldioxids durch Erhitzen auf 95°C für 30 min vor der Extraktion in Benzol beschrieben. Daher ist ein Einfluss des verbliebenen SO_2 auf die Extraktionsfähigkeit der gebildeten Selenspezies zu vermuten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass im Reduktionsprozess unter den von Plenevaux et al. gewählten Bedingungen neben Se^0 auch Selen-monosulfid (SeS) gebildet wird. Sowohl elementares Selen [78] als auch Selen-monosulfid [79] lösen sich im Gegensatz zu elementarem Schwefel [80] gut in Benzol und können daher im Extraktionsprozess in die benzolische Phase gelangen. Aufgrund der geringen Löslichkeit elementaren Selens und SeS in Wasser [81] würde trotz des mit Wasser durchgeführten Reinigungsschrittes von Plenevaux et al. Selen-monosulfid nicht aus der benzolischen Lösung entfernt werden.

Zur Überprüfung des Einflusses des SO_2 -Gases auf die Extraktionsfähigkeit des Radioselens in Benzol sowie zur Vermeidung möglicher SeS -Verbindungen wurde die

Eignung einer wässrigen Hydrazinlösung zur Reduktion des Radioselens mit Hilfe chromatographischer Methoden untersucht. Das experimentelle Vorgehen ist in Kapitel 3.6.5 beschrieben, wobei als Ausgangslösung die in Trennschritt 2 gewonnene, ausschließlich n.c.a. Radioselen enthaltende Fraktion verwendet wurde.

Dabei konnte für das langlebige ^{75}Se eine ausreichend lange Extraktionszeit von 6 h eingehalten werden und so $92 \pm 3 \%$ des isolierten n.c.a. Radioselens in die benzolische Phase überführt werden. Bei einer Extraktionsdauer von 1 h wurden lediglich $21 \pm 5 \%$ des Radioselens extrahiert. Im Falle von ^{73}Se kann eine Extraktionszeit von 6 h nicht realisiert werden, da hier aufgrund der physikalischen Halbwertszeit von 7,2 h zu viel des Radionuklids zerfallen würde. Bei einer Extraktionsdauer von 2 h konnten jedoch nur $59 \pm 6 \%$ des n.c.a. $^{73}\text{Se}^0$ extrahiert werden (vgl. Tabelle 26).

Da in dieser Arbeit Hydrazin als Reduktionsmittel statt des $\text{SO}_{2(\text{g})}$ zum Einsatz kam, kann kein Schwefelträger oder Selen-monosulfid im Reduktionsprozess gebildet worden sein. Die notwendigen Extraktionszeiten für die Überführung in die benzolische Phase sind dabei vergleichbar mit den von Helfer et al. berichteten, welcher $\text{SO}_{2(\text{g})}$ vor der Extraktion aus der Lösung verdampfte. Die schnelle, nahezu vollständige Extraktion in Benzol von Plenevaux et al. bei der innerhalb von 20 min eine Extraktion erreicht wird, scheint somit wesentlich von der Sättigung der verwendeten Lösung mit Schwefeldioxid und der mögliche Bildung von SeS abzuhängen. Untersuchungen mit $^{35}\text{S}]\text{SO}_{2(\text{g})}$ sind hier aufgezeigt und könnten zum weiteren Verständnis des Extraktionsprozesses beitragen.

Tabelle 26: In Benzol extrahierte Mengen an n.c.a. Radioselen nach Reduktion aus 0,1 M Salzsäure in Abhängigkeit von der Extraktionsdauer.

Extraktionsdauer [h]	n.c.a. Radioselen in Benzol (%)
1	21 ± 5
2	59 ± 6
6	92 ± 3

4.4 Untersuchung der Spezies von n.c.a. Radioselen und Arsen nach der Separation

Für Radiosynthesen von organischen Tracern mit ungeträgertem Radioselen wird dieses durch Reduktion zum Oxidationszustand 0 in Benzol überführt [50]. Diese Überführung ist in vielen Fällen der limitierende Zeit- und Ausbeutefaktor im Separationsprozess. Während dies für das langlebige ^{75}Se kaum eine Rolle spielt, ist für das mit einer Halbwertszeit von 7,2 h relativ kurzlebige ^{73}Se eine möglichst schnelle und effektive Extraktion von großer Bedeutung. Die Kenntnis der vorliegenden Selenspezies kann dabei zur Optimierung der Extraktionsbedingungen beitragen. Insbesondere mögliche Oxidationsprozesse können durch Bildung von ionischen Selenspezies, die in Benzol eine sehr geringe Löslichkeit aufweisen, zu einer geringeren Verfügbarkeit des Radioselens in der Markierungssynthese führen. Aufgrund der extrem geringen Stoffmengen von trägerarmen Radionukliden, welche oft im pmol Bereich liegen, ist das Löslichkeitsverhalten der makroskopischen inaktiven Substanz nicht unbedingt auf die trägerarme radioaktive Substanz übertragbar. Radiochemische Analysemethoden, kombiniert mit der hoch selektiven Ionenchromatographie, können dennoch Aufschluss über die chemische Form des Radioselens im Isolationsprozess und in der für Radiosynthesen oft verwendeten benzolischen Lösung bieten.

Zur Charakterisierung der isolierten n.c.a. Radioselen-Spezies wurden die Retentionszeiten von Selenit, Selenat und Arsenat als Anionenstandards (siehe Abschnitt 3.7.2) unter Verwendung einer Carbonat/Hydrogencarbonat (2,2mmol/3,2 mmol) Lösung bestimmt. Zusätzlich wurden die Retentionszeiten der häufig in den verwendeten Lösungsmitteln vorkommenden Anionen Fluorid, Chlorid, Bromid, Nitrat, Hydrogenphosphat und Sulfat ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 27 zusammengefasst. Die entsprechenden Kapazitätsfaktoren wurden nach Gl. 18 berechnet, wobei eine Totzeit t_m von $3,6 \pm 0,1$ min ermittelt wurde. Unter diesen Bedingungen lassen sich nebeneinander Selenit, Selenat und Arsenat bestimmen. Erkennbar ist jedoch, dass Sulfat mit einem k' von 5,56 und Arsenat mit 5,36 sehr nahe nacheinander eluieren und eine zu große Sulfatkonzentration somit bei der Peakauflösung stören kann. Gleiches gilt für Hydrogenphosphat mit $k' = 4,36$ und Selenit mit $k' = 4,44$. Da die vorliegenden Stoffmengen der jeweiligen Selenanionen bei Untersuchungen von n.c.a. Radioselen allerdings für Leitfähigkeitsmessungen viel zu gering sind, kann ein im Leitfähigkeitskanal

auftauchender Peak bei 19,3 min eindeutig dem Hydrogenphosphat zugeordnet werden. Eine Zuordnung der nicht über Leitfähigkeit bestimmbaren n.c.a. Radioselenspezies erfolgte über γ -Spektrometrie der entsprechenden Fraktionen.

Tabelle 27: Übersicht der ermittelten Retentionszeiten und Kapazitätsfaktoren k' anionischer Spezies. (Laufmittel: 2,2mM Carbonat/ 3,2 mM Hydrogencarbonat; Säule: Metrosep A Supp 5 250/4,0).

Ionische Spezies	Kapazitätsfaktor k'	Retentionszeit [min]
Fluorid	0,58	5,7
Chlorid	1,44	8,8
Bromid	2,83	13,8
Nitrat	3,50	16,2
Hydrogenphosphat	4,36	19,3
Selenit	4,44	19,6
Sulfat	5,56	23,6
Arsenat	5,36	22,9
Selenat	6,36	26,5

Speziesbestimmung des aus bestrahlten Cu_3As -Targets isolierten n.c.a. Radioselens

Über die oben beschriebene ionenchromatographische Methode wurde die Spezies des Radioselens nach Durchführung des zweistufigen Trennprozesses (siehe Abschnitt 3.6.5) in der erhaltenen Produktlösung ermittelt. In dieser Lösung konnte weder γ -spektrometrisch ^{74}As -Aktivität noch über die ionenchromatographische Messung Arsenat gefunden werden (vgl. Abb. 27), so dass ausschließlich reines n.c.a. Radioselen im Produkt vorlag. Die γ -spektrometrische Messung der ^{75}Se -Aktivität in den aufgefangenen Fraktionen von Selenit und Selenat zeigte nur in der zum Selenit zugehörigen Fraktion Radioselen an. Folglich liegt das n.c.a. Radioselen nach der vollständigen Separation aus den bestrahlten Cu_3As -Targets als $[\text{*Se}]\text{SeO}_3^{2-}$ vor. Dies ist besonders bei einer Reduktion mit Hydrazin von Vorteil, bei der bekannterweise die Selenigesäure leicht zum elementaren Selen reduziert wird [35].

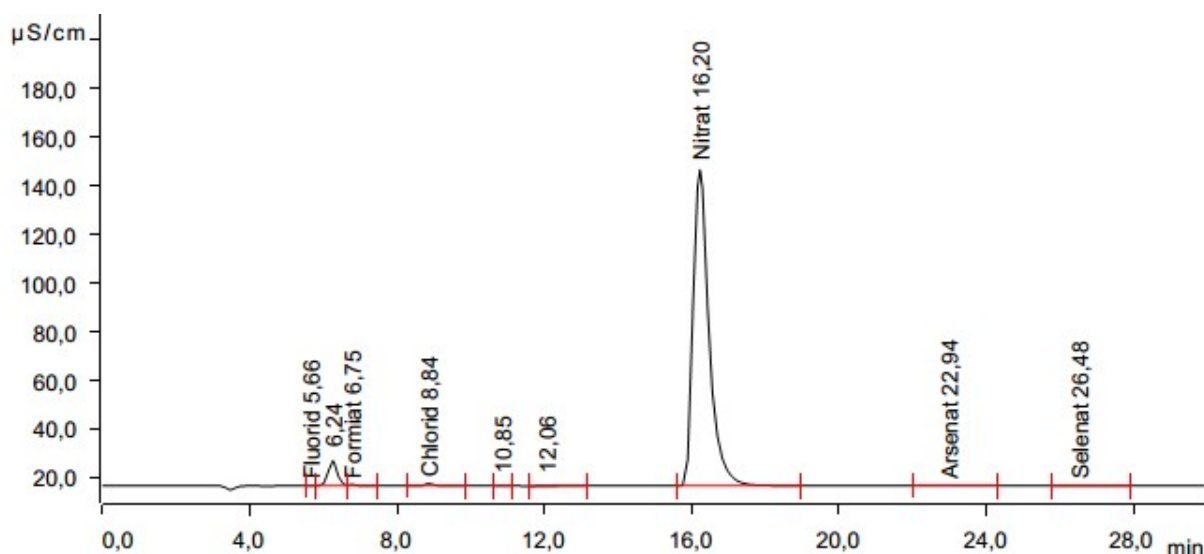


Abbildung 27: Ionenchromatogramm der n.c.a. Radioselen enthaltenden Fraktion nach Anionenaustausch an DOWEX 1x8 mit 0,005 M HNO_3 .

Speziesbestimmung des Arsens in 0,005 M HNO_3 nach Isolation von n.c.a. Radioselen

Bei der Isolierung des n.c.a. Radioselens wird im letzten Trennschritt das Arsen-Ausgangsmaterial abgetrennt (siehe Abschnitt 3.6.5). Die Bestimmung der Arsenspezies aus diesen abgetrennten Fraktionen erfolgte ionenchromatographisch wie oben beschrieben. Dabei findet sich ein gut erkennbarer Peak von Arsenat (vgl. Abb. 28).

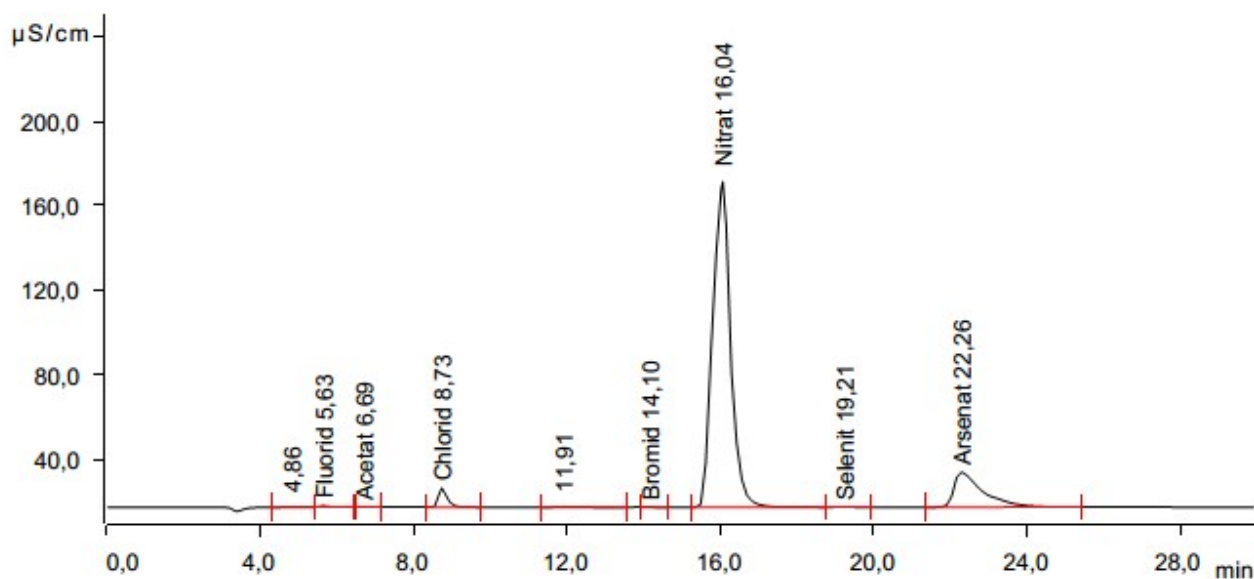


Abbildung 28: Ionenchromatogramm einer Arsen enthaltenden Fraktion nach Anionenaustausch an DOWEX 1x8 mit 0,005 M HNO_3 .

Die gesammelten Fraktionen von 22 bis 25 min (vgl. Abb. **28**) enthielten hierbei sämtliche aufgegebene ^{74}As Aktivität. Das Ausgangsmaterial an Arsen liegt folglich nach vollständiger Durchführung der n.c.a. Radioselen-Abtrennung als Arsenat vor.

Ionenchromatographische Untersuchung nach Reduktion des Radioselens mit Hydrazin

Wie in Abschnitt 4.3.2 diskutiert, wurde für die Reduktion des n.c.a. Radioselens zur Extraktion in Benzol eine Hydrazinlösung verwendet. Zur Überprüfung der erfolgreichen Reduktion zur Oxidationsstufe 0 wurde vor der Benzolextraktion das n.c.a. Radioselen in der 0,1 M HCl Lösung (vgl. Abschnitt 3.6.5) durch eine ionenchromatographische Messung auf anionische Selenspezies geprüft. Idealerweise liegen nach der Reduktion keine ionischen Selenspezies mehr vor und eine neutrale Spezies würde sehr früh eluieren. Aus diesem Grund wurden Fraktionen der Chromatographiesequenz gesammelt, welche in Tabelle **28** zusammengefasst sind, und γ -spektroskopisch auf ihre ^{75}Se -Aktivität geprüft.

Tabelle 28: Übersicht der gesammelten Fraktionen zur Identifizierung der reduzierten Radioselenspezies.

Nr.	Zuordnung der Fraktion	Laufzeit [min]
1	Totzeit	0 bis 4
2	Einwertige Anionen	4 bis 14
3	Nitrat	14 bis 18
4	Selenit	18 bis 22
5	Arsenat & Sulfat	22 bis 24
6	Selenat	24 bis 30

Abbildung **29** zeigt das zugehörige Ionenchromatogramm. Beim Vorhandensein einer ionischen Selenspezies wird eine messbare ^{75}Se -Aktivität bei den Selenit oder Selenat Peaks erwartet. Bei der γ -spektrometrischen Untersuchung konnte allerdings nur in Fraktion 2 eine sehr geringe Aktivität an ^{75}Se gefunden werden, die weniger als 0,02 % der Gesamtaktivität in der Ausgangslösung entsprach. Elementares Selen ist in Wasser nahezu unlöslich [35], anionische Selenspezies weisen dagegen eine gute Löslichkeit in Wasser sowie Salzsäure auf [50]. Aus diesem Grund sollte eine dem Anteil an anionischen

Spezies entsprechende Aktivitätsmenge in die untersuchte salzsaure Probe gelangen. Da dort aber nur 0,02 % des Radioselens gefunden wurde, steht zu vermuten, dass lediglich geringe Spuren des ^{75}Se durch mechanische Verwirbelungen in die Messprobe gelangten und nahezu kein anionisches Radioselen mehr vorliegt. Folglich kann von einer vollständigen Reduktion des $[\text{}^{75}\text{Se}]\text{SeO}_3^{2-}$ ausgegangen werden.

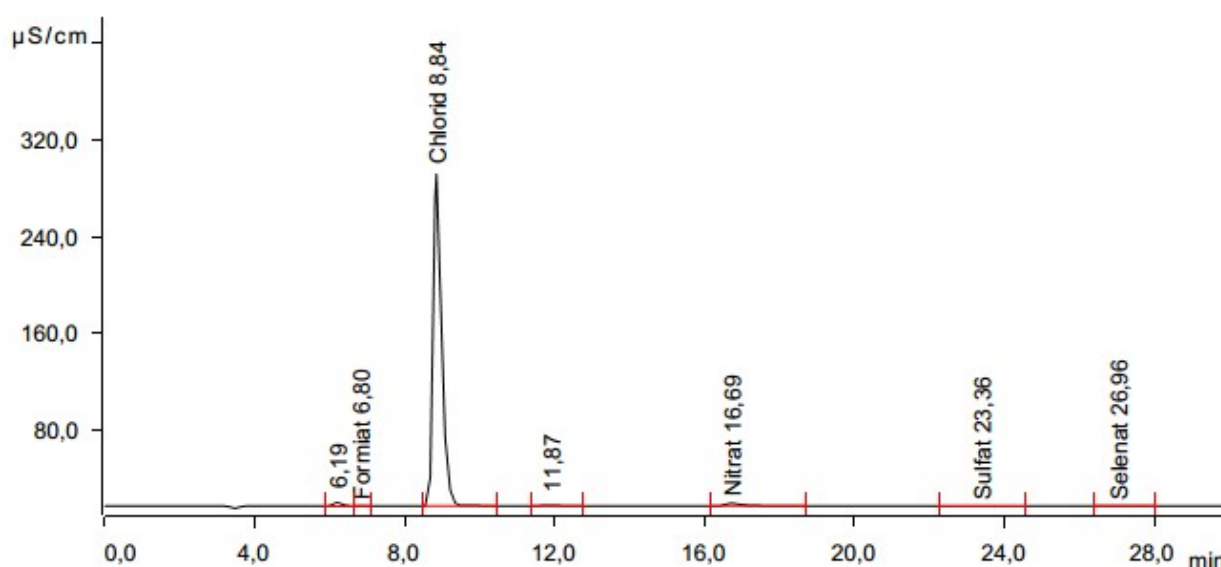


Abbildung 29: Ionenchromatogramm nach Reduktion des isolierten n.c.a. Radioselens mit Hydrazin und Aufnahme in 0,1 M HCl.

4.5 Untersuchungen zur Kupfer-katalysierten Ebselen Synthese

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen zur Aufklärung und Optimierung der Radiotracer-synthese mittels Radioselen wurde die bekannte Radiomarkierung von Ebselen [43] als Modellsystem ausgewählt.

Die verwendete Methode nach Helfer et al. [43] wies eine Diskrepanz der radiochemischen Ausbeuten in Abhängigkeit vom verwendeten Radioselenisotop auf. Allerdings ist ein unterschiedliches chemisches Verhalten für Isotope ungewöhnlich und in der Regel eher von der chemischen Spezies als vom verwendeten Radioisotop abhängig. Aus diesem Grund wurden die oben diskutierten Untersuchungen zum Extraktionsprozess (siehe Kapitel 4.3.2) sowie darüber hinaus auch zur Ausgangsspezies an Radioselen in

der benzolischen Lösung durchgeführt. Ein zentraler Aspekt in dieser Synthese ist die Notwendigkeit von Schwefel als nicht-isotopen Träger, um die Kupfer-katalysierte Reaktion mit n.c.a. Radioselen durchführen zu können. Zur Untersuchung des Einflusses des Schwefelträgers auf die Synthese wurde neben ^{75}Se auch ^{35}S als Tracer eingesetzt und die makroskopische mit der trägerarmen Radiosynthese verglichen.

4.5.1 Untersuchungen der Ausgangsspezies für eine Radioselenmarkierung

Da für die Radiosynthese des trägerarmen [^{75}Se]Ebselens Selen in der Oxidationsstufe 0 vorhanden sein muss, würde eine durch Oxidationsprozesse gebildete ionische Form des Radioselens eine Verringerung der radiochemischen Ausbeute bewirken. Diese mögliche Änderung der chemischen Form muss jedoch nicht unbedingt über eine Verschiebung der Retentionszeit des ^{75}Se -Peaks in der RHPLC zu beobachten sein, da ionische Selenspezies nicht in Benzol löslich sind. Daher wurde durch Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Reinstwasser die benzolische Lösung auf ionische Umwandlungsprodukte, welche eine wesentlich höhere Löslichkeit in Wasser als in Benzol aufweisen, überprüft. Die Extraktionsversuche zeigten jedoch in der wässrigen Phase nur sehr geringe Mengen an ausgewaschenem ^{75}Se . Diese lagen zwischen 0,3 und 0,7 % der Gesamtaktivität, ohne dass ein zunehmender Trend im beobachteten Zeitraum von 30 Tagen zu bemerken war. Dies ist in Abbildung **30** gut zu erkennen.

Eine Umwandlung des n.c.a.[^{75}Se]Se⁰ in eine ionische Spezies konnte somit im untersuchten Zeitraum nicht beobachtet werden. Die gleichbleibende Retentionszeit des benzolischen Radioselens in den RHPLC Untersuchungen, wie sie auch von Helfer et al. [43] berichtet wurden, spricht ebenfalls gegen eine Änderung der chemischen Form des in Benzol gelösten n.c.a. Radioselens.

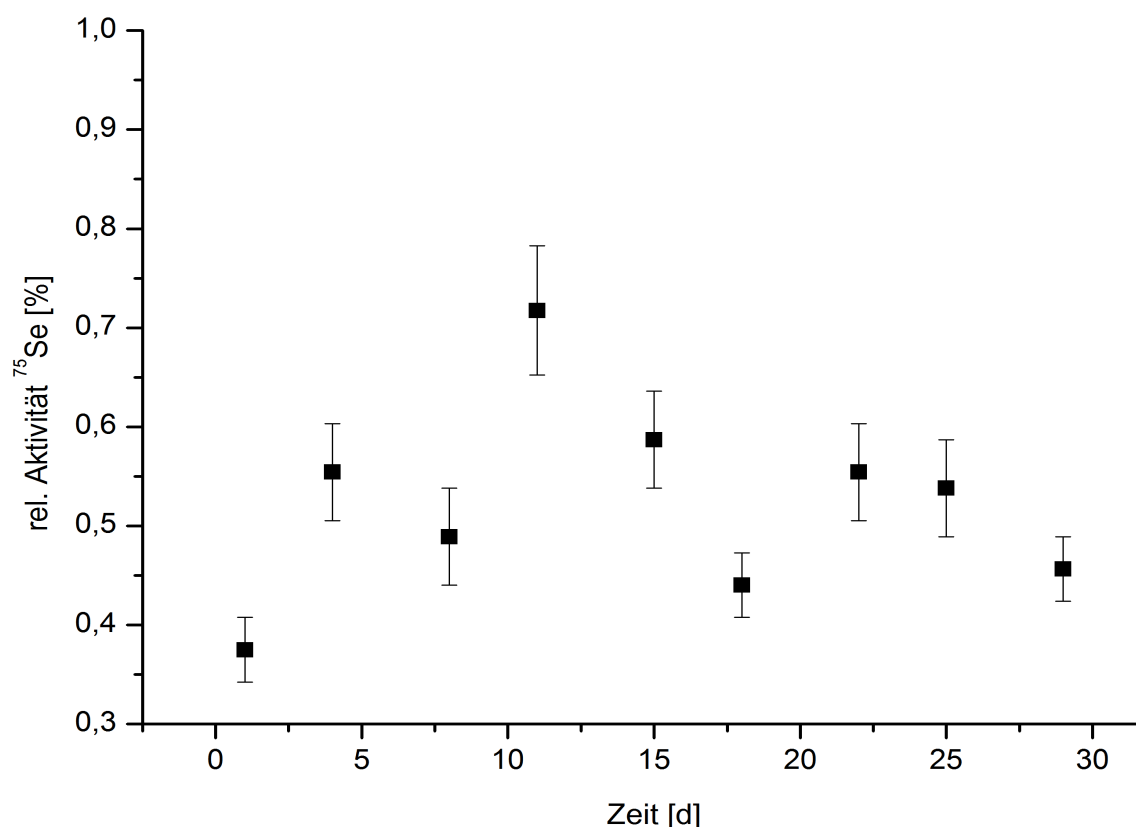


Abbildung 30: Radioaktivität in der wässrigen Phase nach der Flüssig-Flüssig-Extraktion der benzolischen n.c.a. ^{75}Se Lösung in Abhängigkeit von der Standzeit.

4.5.2 Vergleich der trägerarmen mit der makroskopischen Ebselensynthese

Bei der von Balkrishna et al. [82] entwickelten Kupfer-katalysierten Ebselensynthese ist der entscheidende Schritt der Reaktion die Bildung der Se-Cu-Ligand-Bindung, um anschließend durch den Ringschluss das Produkt und den regenerierten Katalysator zu erhalten. Diese Reaktionsroute wurde auch auf das Schwefelanalogon übertragen [83]. Dabei wurde von Helfer et al. [43] auf Grundlage der beiden beschriebenen Syntheserouten eine Synthese mit n.c.a. Radioselen entwickelt. In dieser Radiosynthese muss allerdings Schwefel als isotoper Träger verwendet werden, um das gewünschte Radioselen-markierte Produkt zu erhalten. Dabei tritt eine Konkurrenz zwischen der Bildung des Ebselens und des Schwefelanalogons auf, da sowohl Selen als auch Schwefel an den Kupferkatalysator und an das als Vorläufer dienende Benodanil gebunden werden (vgl. Abb. 31). Um einen Vergleich zwischen der makroskopischen und mikroskopischen Ebselensynthese unter den früher optimierten Bedingungen der

Radiosynthese durchführen zu können, wurde eine nicht-radioaktive Synthese des Ebselens unter Verwendung von äquimolaren Mengen an Schwefel und Selen durchgeführt.

Dabei wurde das Ebselen, bezogen auf die Menge des eingesetzten Benodanils, mit einer maximalen Ausbeute von 31 % und das zugehörige Schwefelanalogon mit einer Ausbeute von maximal 40 % erhalten. Bei gleichzeitigem und äquimolarem Einsatz von Schwefel und Selen in der Ebselensynthese lässt sich somit eine nur leichte bevorzugte Bildung des Schwefelanalogon feststellen, wie es auch nach den von Balkrishna [82] und Bhakuni et al. [83] berichteten separaten Synthesen zu vermuten war.

Untersuchung des Schwefelträgers mit ^{35}S

Da wie oben beschrieben der verwendete Schwefelträger in der Radiosynthese unweigerlich ein Schwefelanalogon des Ebselens bildet und eine ähnlich große Ausbeute des Analogons wie des gewünschten Produktes in der nicht radioaktiven Synthese zu beobachten war, wurde der Verbleib des nicht-isotopen Trägers in der Reaktion mit Hilfe von ^{35}S untersucht und das über RP-HPLC aufgereinigte Ebselen auf mögliche Nebenprodukte mit gleicher Elutionseigenschaft geprüft. Dazu wurde der Schwefelträger mit ^{35}S versetzt und die Synthese wie unter den nicht radioaktiven Bedingungen beschrieben durchgeführt.

Nach der Synthese wurde der überwiegende Anteil an ^{35}S Aktivität (ca. 59 %) in der zur Vorreinigung verwendeten SepPak C18-Kartusche gefunden. Die übrige Aktivität konnte im gebildeten Schwefelanalogon nachgewiesen werden. Im abgetrennten Ebselen konnte keine ^{35}S Aktivität festgestellt werden, sodass die Bildung eines Nebenproduktes mit gleichen bzw. ähnlichen Elutionseigenschaften auch in geringen Spuren ausgeschlossen werden kann.

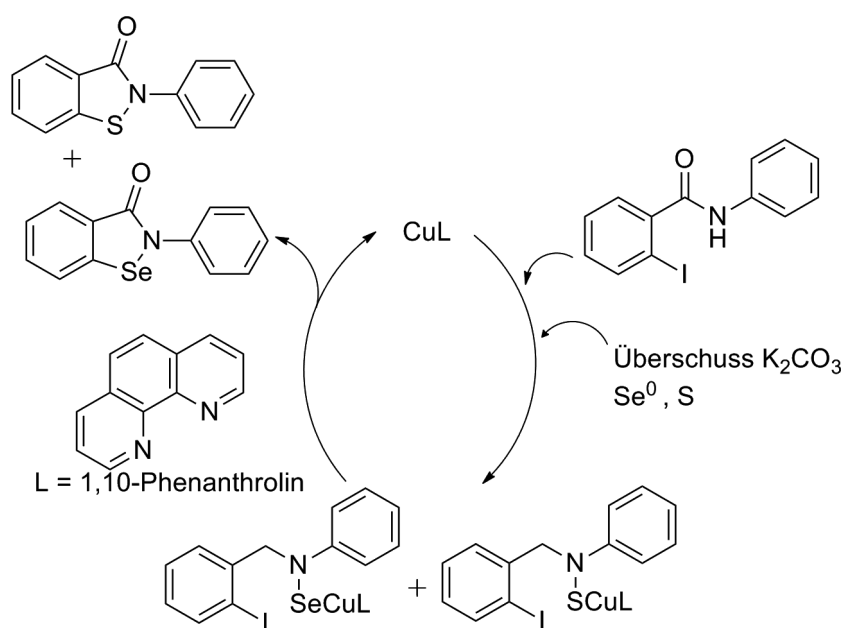


Abbildung 31: Reaktionsschema der kupferkatalysierten Synthese von Ebselen adaptiert von Balkrishna et al. [82] und Bhakuni et al. [83].

4.5.3 Radiosynthese von Ebselen mit ⁷⁵Se

Bei den meisten Radiosynthesen mit n.c.a. Radioselen wird eine benzolische Lösung, welche das trägerarme Radionuklid in der Oxidationsstufe 0 enthält, eingesetzt. Die Extraktion des n.c.a. Radioselens in die benzolische Lösung erfordert nach der Aufarbeitung des bestrahlten Targets einen Reduktionsschritt. Als Reduktionsmittel wird bisher Schwefeldioxid eingesetzt [50], wodurch es, wie in Kapitel 4.3.2 diskutiert, zur Co-Extraktion von Schwefel-Selen Verbindungen kommen kann. Daher wurde in dieser Arbeit die Reduktion mittels Hydrazin durchgeführt, wodurch die Extraktion von möglichen Schwefel-Selen Verbindungen in das Benzol ausgeschlossen wurde. Die Eignung der nach der neuen Reduktionsmethode erhaltenen benzolischen n.c.a. Radioselen-Lösung für eine trägerarme Markierung wurde anhand der Synthese von n.c.a. [⁷⁵Se]Ebselen geprüft.

Dabei wurde über die Kupfer-katalysierte Markierung unter den von Helfer et al. optimierten Bedingungen [43] das trägerarme, authentisch markierte Produkt mit einer radiochemischen Ausbeute von 18 bis 29 % erhalten und damit die generelle Eignung der Hydrazin basierten Reduktion für eine Radioselenmarkierung gezeigt. Die genannten

Ausbeuten an n.c.a. [^{75}Se]Ebselen stimmen mit den von Helfer et al. [43] erhaltenen von 25 bis 30 % gut überein.

Helfer et al. berichteten zunächst von einer radiochemischen Ausbeute von 55 ± 7 % für n.c.a. [^{75}Se]Ebselen kurz nach der Extraktion des Se^0 in Benzol, jedoch nach längeren Standzeiten der benzolischen ^{75}Se -Lösung von 25 bis 30 %. Die Ursache dafür konnte allerdings nicht geklärt werden, da zu beiden Versuchsreihen ein identisches experimentelles Vorgehen in der Synthese beschrieben wurde. Eine vermutete Umwandlung der chemischen Form bei einer längeren Standzeit des Radioselens in der benzolischen Lösung kann, wie in Abschnitt 4.5.1 gezeigt, als Erklärung ausgeschlossen werden. Da Helfer et al. jedoch auch unabhängig von der Standzeit einen abnehmenden Trend der n.c.a. Radioselenausbeuten beschrieben, lässt sich ein Einfluss des Extraktionsschrittes auf die Syntheseausbeuten annehmen.

Während in dieser Arbeit durch den Einsatz von Hydrazin im Reduktionsschritt (siehe Abschnitt 3.6.5) die Anwesenheit von möglichen Schwefel-Selenverbindungen im Benzol ausgeschlossen ist, trifft dies bei Helfer et al. aufgrund der Verwendung von Schwefeldioxid zur Reduktion des Radioselens nicht zu. Es steht daher zu vermuten, dass in den Versuchsreihen mit den höheren Ausbeuten bei Helfer et al. das SO_2 im Reduktionsschritt nicht vollständig aus der Lösung vertrieben wurde und so eine Schwefel-Selen-Verbindung, wie beispielsweise das oben diskutierte SeS , in die benzolische Phase gelangte. Die durchgeführten Versuche deuten darauf hin, dass die Bildung von SeS eine wichtige Rolle sowohl beim Extraktionsverhalten als auch in der anschließenden Radiosynthese des trägerarmen Radioselens spielt. Diese Hypothese müsste jedoch experimentell durch Synthese der vermuteten Spezies belegt werden, was jedoch in ungeträgerter Form nicht trivial ist und im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden konnte.

5 Zusammenfassung

Die besondere Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie für die *in vivo* Bildgebung, sowohl in der medizinischen Diagnostik und Forschung als auch in der Entwicklung von Pharmaka, führt zu einem zunehmenden Interesse an nicht Standard-Positronenstrahlern. Authentisch markierte Verbindungen mit hohen spezifischen Aktivitäten werden hierbei bevorzugt verwendet. Oft können jedoch je nach Fragestellung aufgrund der Zerfallseigenschaften der verwendeten Radionuklide nur analoge Verbindungen eingesetzt werden. Der Positronenstrahler ^{73}Se bietet für Untersuchungen mittels PET eine geeignete Positronenintensität von 65 % und eine auch für die Untersuchung von längeren metabolischen Prozessen geeignete Halbwertszeit von 7,15 h. Dabei kann es als höheres Homolog zum Schwefel weitgehend den Mangel an geeigneten Radioschwefelisotopen für eine Nutzung in der PET ausgleichen. Ebenso eignet sich dieses Radionuklid für die authentische Markierung von Selenverbindungen, wie beispielsweise des Pharmakons Ebselen.

Bei der Produktion von Radionukliden ist auf eine hohe isotope Reinheit, gute Ausbeuten und geringe Bildung von Nebenprodukten zu achten. Dies setzt eine gute Datenlage der Kernreaktionen voraus. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$, $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$ und $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ im Energiebereich von $41 \rightarrow 25 \text{ MeV}$ gemessen. Dabei wurden erstmalig die Reaktionswirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(p,pn)^{74}\text{As}$ Kernreaktion im Energiebereich über 30 MeV ermittelt. Diese liegen bei $E_p = 40 \rightarrow 25,5 \text{ MeV}$ zwischen 131 ± 14 und $263 \pm 15 \text{ mbarn}$ und erlauben eine erste Abschätzung der Bildung dieses Radionuklids von $14 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ im Energiebereich von $E_p = 40 \rightarrow 30 \text{ MeV}$, welcher zur Produktion von ^{73}Se genutzt wird.

Die neu bestimmten Wirkungsquerschnitte für ^{75}Se liegen zwischen $17,02 \pm 0,2$ und $31,0 \pm 1,9 \text{ mbarn}$ und damit um bis zu 40 % niedriger als die bisher von Mushtaq et al. bestimmten Werte bei einer Protonenenergie von $E_p = 41 \rightarrow 25,5 \text{ MeV}$; während dabei der Verlauf der von Levkovskij ermittelten Wirkungsquerschnitte bestätigt wurde. Auf Grundlage der neu bestimmten Wirkungsquerschnitte ist eine niedrigere isotope Verunreinigung bei der Produktion von ^{73}Se über die Protonen-induzierte Reaktion am Arsen zu erwarten und eine Ausweitung des Energiefensters zur Produktion denkbar. Die

in dieser Arbeit ermittelten Reaktionswirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{73}Se weisen weiterhin eine geringere Streuung als bei Mushtaq et al. für den Bereich von $40 \rightarrow 30$ MeV auf, wodurch die bisher nur auf einer Publikation basierende Datenlage deutlich verbessert werden konnte. Insbesondere wurde durch diese Messungen das Maximum der Wirkungsquerschnitte bei $35 \pm 0,2$ MeV bestätigt, welches 285 ± 12 mbarn beträgt.

Neben der Kenntnis der Kernreaktionsdaten ist auch eine effiziente und idealerweise einfach zu handhabende Isolierung des Produktes aus dem bestrahlten Target notwendig. Daher wurde die bekannte ionenchromatographische Isolierung von Radioselen aus bestrahlten Cu_3As -Targets vervollständigt und optimiert. Bei dieser Trennung wurde im ersten Schritt der Kationenaustauscher DOWEX 50Wx8 unter Einsatz von 0,1 M Salzsäure verwendet und die kationischen Anteile entfernt. Hierbei wurden bis zu 99 % des aufgegeben n.c.a. Radioselens zusammen mit den verbliebenen Mengen an Arsen eluiert. Der zweite Trennschritt wies bisher nur eine sehr geringe radiochemische Ausbeute des n.c.a. Radioselens von 9,8 % auf, konnte aber durch Optimierung der Trennbedingungen auf 91 ± 2 % gesteigert werden. Dazu wurden die Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren der chromatographisch zu trennenden Anionen für den Anionenaustauscher DOWEX 1x8 ermittelt und 0,005 M Salpetersäure als geeignetes Laufmittel zur Isolierung von n.c.a. Radioselen bestimmt.

Da die chemische Spezies für die Anwendung des trägerarmen Radioselens in Markierungssynthesen eine entscheidende Rolle spielt, wurde zu ihrer Identifizierung ebenfalls eine geeignete ionenchromatographische Trennung entwickelt. Diese ermöglichte es, Selenit, Selenat sowie Arsenat simultan nachzuweisen. Damit konnte gezeigt werden, dass nach der Isolierung über das optimierte Abtrennungs- und Reinigungsverfahren n.c.a. Radioselen als Selenit und das verbliebene Arsen als Arsenat in der salpetersauren Lösung vorliegen.

Für Synthesen von organischen Tracern mit n.c.a. Radioselen wurde dieses wie üblich in Benzol überführt. Dazu war nach der Isolierung aus den bestrahlten Targets eine Reduktion des Radioselens für die Extraktion in Benzol notwendig. Zur Überprüfung, welchen Einfluss das dabei verwendete Reduktionsmittel auf die Extraktionsfähigkeit des Radioselens hat, wurde Hydrazin statt des bisher üblichen gasförmigen Schwefeldioxids als Reduktionsmittel genutzt. Nach der Reduktion des n.c.a. Radioselens mittels Hydrazin war eine Extraktionszeit von 6 h notwendig, um ca. 92 % des reduzierten n.c.a.

Radioselens in Benzol zu überführen. Plenevaux et al. beschrieben eine schnellere Extraktion des n.c.a. Radioselens nach Reduktion in einer mit $\text{SO}_{2(g)}$ gesättigten salzsauren Lösung innerhalb von 20 min. Helfer et al. benötigten jedoch ebenfalls eine lange Extraktionsdauer von ca. 8 h für eine quantitative Überführung des n.c.a. Radioselens, nachdem das zur Reduktion eingesetzte $\text{SO}_{2(g)}$ vor dem Extraktionsschritt aus der Lösung entfernt wurde. Aufgrund der hohen Extraktionsdauer bei Vermeidung von möglichem Schwefelträger ist ein Einfluss des Reduktionsmittels auf die Extraktionsfähigkeit des n.c.a. Radioselens naheliegend, wobei die Bildung von Selenmonosulfid bei der Reduktion mit $\text{SO}_{2(g)}$ als Ursache vermutet werden kann.

Ferner wurde die Beständigkeit des extrahierten Radioselens in der benzolischen Lösung gegenüber Oxidationsprozessen überprüft. Dabei konnte die Stabilität der gelösten Selenspezies im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen über die entwickelte Ionenchromatographie festgestellt werden, da keine Änderung der chemischen Form gefunden wurde.

Anhand der Kupfer-katalysierten Radiosynthese des ^{75}Se]Ebselen nach der Methode von Helfer et al. wurde der Einfluss des Reduktionsmittels zur Extraktion in Benzol auf die nachfolgende Radiosynthese überprüft. Dazu wurden zunächst über eine nicht-radioaktive Synthese die Konkurrenzreaktionen zwischen der Bildung des Ebselens und dessen Schwefelanalogon untersucht, sowie der Verbleib des in der Radiosynthese eingesetzten Schwefelträgers durch Zusatz von ^{35}S bestimmt. Bei äquimolaren, simultan eingesetzten Mengen an Schwefel und Selen wird das Schwefelanalogon mit ca. 40 % Ausbeute gegenüber dem Ebselen mit 31 % leicht bevorzugt gebildet. Der überwiegende Teil des Schwefels wurde dabei in der zur Reinigung genutzten SepPak C18 Kartusche gefunden, die übrige Menge wurde ausschließlich zum Schwefelanalogon des Ebselens umgesetzt.

In der Markierungssynthese mit trägerarmem ^{75}Se konnte n.c.a. ^{75}Se]Ebselen mit radiochemischen Ausbeuten von 18 bis 29 % erhalten werden. Diese entsprechen den früher ermittelten radiochemischen Ausbeuten nach $\text{SO}_{2(g)}$ -Reduktion, womit die generelle Eignung der Hydrazin-basierten Reduktion für eine Radiosynthese mit n.c.a. Radioselen gezeigt werden konnte.

6 Literaturverzeichnis

- [1] H. Becquerel, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1896**, 122, 1086.
- [2] L. Badash, *Am. J. Phys.*, **1965**, 33, 128.
- [3] J. P. Adloff, H. J. MacCordick, *Radiochim. Acta*, **1995**, 70, 13.
- [4] P. Curie, M. Curie, G. Bémont, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1898**, 127, 175.
- [5] E. Rutherford, *Phil. Mag.*, **1897**, 44, 422.
- [6] F. Soddy, *Nobel Lectures Chemistry 1901-1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966.
- [7] F. W. Aston, *Phil. Mag.*, **1919**, 38, 707.
- [8] K. H. Lieser, *Einführung in die Kernchemie*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel, **1980**, Aufl. 2.
- [9] J. Chadwick, *Proc. R. Soc. A*, **1932**, 136, 692.
- [10] O. Hahn, F. Straßmann, *Naturwissenschaften*, **1939**, 27, 11.
- [11] G. v. Hevesy, F. Paneth, *Zeit. Anorg. Chem.*, **1913**, 323.
- [12] G. v. Hevesy, *Biochem. J.*, **1923**, 17, 439.
- [13] G. v. Hevesy, *Nature*, **1935**, 136, 754.
- [14] H. Schicha, O. Schober, *Nuklearchemie- Basiswissen und klinische Anwendung*, Schattauer Verlag, Stuttgart, **2013**, Aufl. 7.
- [15] S.M. Qaim, *Radiochim. Acta*, **2001**, 89, 223.
- [16] H. J. Ache, *Angew. Chem.*, **1972**, 84, 234.
- [17] T. Beyer, D. W. Townsend, T. Burn, P.E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, *J. Nucl. Med.*, **2000**, 41, 1369.
- [18] H. Herzog, U. Pietrzyk, N. J. Shah, K. Ziemons, *Neuroimage*, **2010**, 49, 2072.
- [19] N. J. Shah, H. Herzog, C. Weirich, L. Tellmann, J. Kaffanke, L. Caldeira, E. R. Kops, S. M. Qaim, H. H. Coenen, H. Iida, *PLoS One*, 9, 1.
- [20] A. Wirrwar, H. Vosberg, H. Herzog, H. Halling, S. Weber, H. W. Müller-Gärtner, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **1997**, 44, 184.
- [21] H. H. Coenen, *Der Nuklearmediziner*, **1994**, 17, 203.
- [22] E. O. Lawrence, M. S. Livingston, *Phys. Rev.*, **1932**, 40, 19.
- [23] F. Hinterberger, *Physik der Teilchenbeschleuniger und Ionenoptik*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2008**, Aufl. 2.

- [24] S. M. Qaim, *The Nucleus*, **2008**, 45, 83.
- [25] S. M. Qaim, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2010**, 284, 489.
- [26] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27, 235.
- [27] M. Blau, R. F. Manske, M. A. Bender, *J. Nucl. Med.*, **1962**, 3, 202.
- [28] K. A. Lathrop, R. E. Johnston, M. Blau, E. O. Rothschild, *J. Nucl. Med.*, 13, Suppl. 6, Pamphlet 9.
- [29] T. Hara, R. S. Tilbury, B. R. Freed, H. Q. Woodard, J. S. Laughlin, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1973**, 24, 377.
- [30] Fassbender, *Pub. No: US 2013/0052133 A1*, **2013**, United States.
- [31] E. Chajduk, K. Doner, H. Polkowska-MOtrenko, A. Bilewicz, *Appl. Radiat. Isot.*, **2012**, 70, 819.
- [32] S. Y. F. Chu, L. P. Ekström, R. B. Firestone, *The Lund/LBNL Nuclear Data Search*, **1999**, Version 2.0.
- [33] K. G. Danielson, D. Medina, *Cancer Res.*, **1986**, 46, 4582.
- [34] F. Ursini, S. Hiem, M. Kiess, R. Roveri, J. Wiesing, *Science*, **1999**, 285, 1393.
- [35] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **1995**, Aufl. 101.
- [36] A. Krief, L. Hevesi, *Organoselenium Chemistry*, Springer, Berlin, **1988**, Aufl. 1.
- [37] T. Blum, J. Ermert, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm*, **2001**, 44, 587.
- [38] J. Ermert, T. Blum, K. Hamacher, H. H. Coenen, *Radiochim. Acta*, **2001**, 89, 863.
- [39] A. S. Gelbard, T. Hara, R. S. Tilbury, J. S. Laughlin, *Radiopharmaceuticals and Labeled Compounds*, IAEA, Wien, **1973**, Vol. 1, 239.
- [40] M. Guillaume, L. Christiaens, M. Renson, *J. Labeled Comp. Radiopharm.*, **1977**, 13, 286.
- [41] M. J. Parnham, H. Sies, *Biochem. Pharm.*, **2013**, 86, 1248.
- [42] G. K. Azad, R. S. Tomar, *Mol. Biol. Rep.*, **2014**, 41, 4865.
- [43] A. Helfer, *Berichte des Forschungszentrum Jülich*, **2013**, Jül-4374.
- [44] R. Cantiveau, G. Tihange, A. Plenevaux, L. Christiaens, M. Guillaume, A. Welter, N. Dereu, *J. Labeled Comp. Radiopharm.*, **1986**, 23, 59.
- [45] A. Mushtaq, S. M. Qaim, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.*, **1988**, 39, 1085.
- [46] M. Guillaume, R. M. Lambrecht, A. P. Wolf, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1978**, 29, 411.
- [47] M. Faßbender, D. de Villiers, M. Nortier, N. van der Walt, *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**,

54, 905.

- [48] V.N.Levkovskij, *Activation cross sections nuclides of average masses ($A = 40-100$) by protons and alpha-particles with medium energies ($E = 10-50$ MeV)*, Inter-Vesti, Moskau, **1991**.
- [49] G. Blessing, N. Lavi, K. Hashimoto, S. M. Qaim, *Radiochim. Acta*, **1994**, 63, 93.
- [50] A. Plenevaux, M. Guillaume, C. Brihaye, C. Iemaire, R. Cantineau, *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, 42, 829.
- [51] H. Bethe, *Ann. Phys.*, **1930**, 397, 325.
- [52] C. F. Williamson, J. P. Boujot, J. Picard, *Departement de Physique Nucleaire: Rapport CEA-R 3042*, **1966**.
- [53] R. M. Sternheimer, *Phys. Rev.*, **1966**, 145, 247.
- [54] R. Weinreich, O. M. Schult, G. Stöcklin, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1974**, 25, 535.
- [55] IAEA-NDS: https://www-nds.iaea.org/medical/monitor_reactions.html, **2001**.
- [56] H. Small, T. S. Stevens, W. C. Baumann, *Ann. Chem.*, **1975**, 47, 1801.
- [57] J. Weiß, *Ionenchromatographie*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**, Aufl. 3.
- [58] DOWEX Water Solutions Manual, *Dow Customer Information Group*, **2011**, Form No. 177-01509-904.
- [59] ORTEC GammaVision-32, v 6.01, *User Manual*, AMETEK Inc., USA, **2007**.
- [60] L. Costrell, *American National Standard for Calibration and Use of Germanium Spectrometers for the Measurement of Gamma-Ray Emission Rates of Radionuclides*, IEEE, New York, **1999**.
- [61] S. Kuhn, *Berichte des Forschungszentrum Jülich*, **2014**, Jül-4379.
- [62] G. Blessing, W. Bräutigam, H. Böge, N. Gad, B. Scholten, S. M. Qaim, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46, 955.
- [63] I. Spahn, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2007**.
- [64] T. Wels, *Nasschemische Trennung von trägerfreiem Radioselen aus bestrahlten Cu_3As Targets*, Köln/Jülich, Diplomarbeit, **2011**.
- [65] J. R. Taylor, *Fehleranalyse*, VCH-Verlag, Weinheim, **1988**.
- [66] H. Piel, S. M. Qaim, G. Stöcklin, *Radiochim. Acta*, **1992**, 57, 1.
- [67] F. T. Tarkanyi, S. Takacs, K. Gul, A. Hermanne, M. G. Mustafa, M. Nortier, P. Oblozinky, S. M. Qaim, B. Scholten, Y. N. Shubin, J. Zhuang, *IAEA-TECDOC-1211*.

Wien, Österreich., **2001**.

- [68] A.J. Koning, D. Rochman, S. van der Marck, J. Kopecky, J. Ch. Sublet, S. Pomp, H. Sjostrand, R. Forrest, E. Bauge, H. Henriksson, www.talys.eu/tendl-2012.html.
- [69] S. M. Qaim, S. Sudar, B. Scholten, A. J. Koning, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.*, **2014**, 85, 101.
- [70] R. Collé, R. Kishore, J. B. Cumming, *Phys. Rev.*, **1974**, C9, 1819.
- [71] P. Kopecký, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 36, 657.
- [72] C. H. Johnson, C. C. Trail, A. Galonsky, *Phys. Rev.*, **1964**, 136, 1719.
- [73] J. Delaunay-Olkowsky, P. Strohal, N. Lindro, *Phys. Rev.*, **1963**, 47, 266.
- [74] R. D. Albert, *Phys. Rev.*, **1959**, 115, 925.
- [75] M. Jennewein, A. Hermanne, R. P. Mason, P. E. Thorpe, F. Rösch, *Nucl. Instr. Methods A.*, **2006**, 569, 512.
- [76] G. Blessing, R. Weinreich, S. M. Qaim, G. Stöcklin, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1982**, 33, 333.
- [77] T. Blum, J. Ermert, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.*, **2002**, 57, 51.
- [78] International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs*, Lyon, Frankreich, **1975**, Bd. 9.
- [79] R. J. Lewis Sr., *Sax's dangerous properties of industrial materials*, Wiley-Interscience and Sons, Hoboken, **2004**, Aufl. 11.
- [80] R. Karcher, H. D. Jakubke, *Lexikon der Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, **1998**.
- [81] J. Risher, A. R. McDonald, M. J. Citra, S. Bosch, R. J. Amata, *Selenium*, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA, **2003**.
- [82] S. J. Balkrishna, B. S. Bhakuni, D. Chopra, S. Kumar, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5394.
- [83] B. S. Bhakuni, S. J. Balkrishna, A. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 1354.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. H. Coenen danke ich für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, das Interesse an dieser Arbeit und den Einsatz für uns Doktoranden und Studenten.

Ebenso danke ich Herrn Dr. I. Spahn für die hervorragende Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit und die stets vorhandene Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn Dr. B. Scholten bedanke ich mich für die gute Beratung zur Messtechnik und Unterstützung bei theoretischen und praktischen Fragen.

Herrn Dr. S. Kuhn und Frau Dr. K. Breunig danke ich für die vielen konstruktiven Gespräche und Diskussionen fachlicher und nicht fachlicher Natur.

Für die Hilfe bei experimentellen Techniken und allen Angelegenheiten des Strahlenschutzes danke ich den Herren S. Spellerberg und F. Mergner.

Für die Durchführung der Bestrahlungen am Babyzyklotron BC 1710 und am JULIC danke ich den Operateuren.

Allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern des INM-5 möchte ich für die gute Arbeitsatmosphäre, unterhaltsamen Gespräche und steten Zusammenhalt danken.

Zum Schluss möchte ich meinen Freunden, meiner Familie und vor allem meiner Lebensgefährtin Sarah Nörtemann meinen tiefen Dank für die vorhandene Unterstützung in allen Lebenslagen aussprechen.

